

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-523760

(P2002-523760A)

(43) 公表日 平成14年7月30日 (2002.7.30)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
G 0 1 N 33/574		G 0 1 N 33/574	A 4 B 0 2 4
A 6 1 K 39/395		A 6 1 K 39/395	C 4 B 0 6 3
			E 4 C 0 8 5
			L 4 H 0 4 5
			T

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-567741 (P2000-567741)	(71) 出願人	ダイアデクスアス・インコーポレーテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州95054, サンタ・クララ, オクタヴィアス・ドライ ブ 3303
(86) (22) 出願日	平成11年9月1日 (1999.9.1)	(72) 発明者	サルセダ, スザナ アメリカ合衆国カリフォルニア州95136, サン・ホゼ, クレセント・アベニュー 4118
(85) 翻訳文提出日	平成13年3月1日 (2001.3.1)	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)
(86) 国際出願番号	PCT/US99/19655		
(87) 国際公開番号	WO00/12758		
(87) 国際公開日	平成12年3月9日 (2000.3.9)		
(31) 優先権主張番号	60/098,880		
(32) 優先日	平成10年9月2日 (1998.9.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, U S		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 様々な癌を診断、監視、段階づけ、造影及び治療する新規な方法

(57) 【要約】

本発明は、乳癌、卵巣癌、子宮癌及び子宮内膜癌を含む
婦人科系の癌と肺癌を検出、診断、監視、段階づけ、予
知、造影及び治療するための新規な方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 選択された癌の存在を患者において診断する方法であって、

(a) 患者の細胞、組織又は体液におけるCSGのレベルを測定すること；及び

(b) 測定されたCSGのレベルを正常なヒト対照由来の細胞、組織又は体液のCSGのレベルと比較することを含んでなり、正常なヒト対照に対する前記患者の測定されたCSGレベルの変化が選択された癌の存在に関連づけられる、前記方法。

【請求項2】 選択された癌の転移を患者において診断する方法であって、

(a) 転移したことが知られていない選択された癌を有する患者を同定すること；

(b) 前記患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルにおけるCSGレベルを測定すること；及び

(c) 測定されたCSGレベルを正常なヒト対照の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含んでなり、正常なヒト対照に対する患者の測定CSGレベルの増加が転移した癌に関連づけられる、前記方法。

【請求項3】 選択された癌を有する患者において、選択された癌を段階づける方法であって、

(a) 選択された癌を有する患者を同定すること；

(b) 前記患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルにおけるCSGレベルを測定すること；及び

(c) 測定されたCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含んでなり、正常なヒト対照に対する前記患者の測定されたCSGレベルの増加が進行している癌に関連づけられ、測定されたCSGレベルの減少が退縮しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる、前記方法。

【請求項4】 選択された癌を患者において転移の発症について監視する方法であって、

(a) 転移したことが知られていない選択された癌を有する患者を同定するこ

と；

(b) 前記患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルにおけるCSGのレベルをCSGについて定期的に測定すること；及び

(c) 定期的に測定されたCSGレベルを正常なヒト対照の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含んでなり、正常なヒト対照に対する患者の定期的に測定されたCSGレベルのいずれか1つの増加が転移した癌に関連づけられる、前記方法。

【請求項5】 選択された癌の段階の変化を患者において監視する方法であって、

(a) 選択された癌を有する患者を同定すること；

(b) 前記患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルにおけるCSGレベルをCSGについて定期的に測定すること；及び

(c) 定期的に測定されたCSGレベルを正常なヒト対照の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含んでなり、正常なヒト対照に対する患者の定期的に測定されたCSGレベルのいずれか1つの増加が段階において進行している癌に関連づけられ、減少が段階において退縮しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる、前記方法。

【請求項6】 CSGがSEQ ID NO：1、10、11、12又は13を含み、選択された癌が乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌及び子宮癌からなる群から選択される婦人科系の癌である、請求項1、2、3、4又は5に記載の方法。

【請求項7】 CSGがSEQ ID NO：2、9又は14を含み、選択された癌が肺癌であるか又は、卵巣癌、子宮内膜癌及び子宮癌からなる群から選択される婦人科系の癌である、請求項1、2、3、4又は5に記載の方法。

【請求項8】 CSGがSEQ ID NO：1、2、3、9、10、11、12、13又は14を含み、選択された癌が卵巣癌である、請求項1、2、3、4又は5に記載の方法。

【請求項9】 前記CSGがSEQ ID NO：1、2、3、9、10、11、12、13又は14を含む、CSGに対する抗体。

【請求項10】 請求項9に記載の抗体を患者へ投与することを含んでなる

、選択された癌を患者において造影する方法。

【請求項11】 前記抗体が常磁性イオン又は放射性同位体で標識されている、請求項10に記載の方法。

【請求項12】 請求項9に記載の抗体を患者へ投与することを含んでなる、選択された癌を患者において治療する方法。

【請求項13】 抗体が細胞毒性薬に結合している、請求項12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、様々な癌、特に卵巣癌、子宮癌、子宮内膜癌及び乳癌を含む婦人科系の癌と肺癌を検出、診断、監視、段階づけ、予知、造影及び治療するための新規に開発されたアッセイに一部関する。

【0002】

背景技術

アメリカ癌学会は、今年のアメリカ人の癌死亡者数を56万以上と推定している。癌はアメリカでは第二位の死因であり、わずかに心臓病が多いだけである。1999年だけで癌と診断される新患症例数は100万以上と推定されている。

【0003】

女性では、婦人科系の癌が悪性腫瘍の1/4以上を占める。

婦人科系の癌のなかでは乳癌が最も一般的である。婦人癌ネットワークによると、米国の女性のうち8人に1人は乳癌にかかるリスクがあり、28人に1人が乳癌で死亡するリスクがある。乳癌と診断される女性の約77%は50歳以上であるが、乳癌は40歳～55歳の女性の死因として第1位である。

【0004】

卵巣癌はもう1つのごく一般的な婦人科系の癌である。ほぼ70人に1人が生涯の間に卵巣癌に罹患する。1995年での卵巣癌による推定死亡者数は14,500であった。女性の生殖系のどの癌よりも死亡者数が高い。卵巣癌はそれと気づく症状を起こさないことが多い。しかしながら、40歳以上の女性で警告シグナルになりそうなのは、体液の蓄積による腹部の拡張、漠とした消化器系の障害（不快感、ガス、又は膨満）であるが、異常な膣出血は稀である。定期的な骨盤の精密検査が大切だが、Pap試験では卵巣癌を検出しない。40歳以上の婦人には毎年骨盤検査を受けることが推奨されている。

【0005】

また女性で一般的であるのは、子宮内膜癌又は子宮内層の癌である。婦人癌センターによると、子宮内膜癌は女性の悪性腫瘍全体の約13%を占める。米国で

は毎年約34,000例が子宮内膜癌と診断されている。

【0006】

子宮肉腫は他の婦人科系の癌に比較するとずっと稀な別のタイプの子宮悪性疾患である。子宮肉腫では、悪性の細胞が子宮の筋肉又は他の支持組織において増殖しはじめる。子宮肉腫は、子宮内膜癌（癌細胞が子宮の内層で増殖しはじめる疾患）とは異なる。この子宮癌は通常閉経後にはじまる。骨盤に高用量のX線（外部光線放射線療法）で治療を受けた女性は子宮肉腫を発症するリスクが高い。上記X線は子宮からの出血を止めるために婦人に照射されることがある。

【0007】

肺癌は米国の男女で2番目に多いタイプの癌であり、いずれの性でも一番多い癌の死因である。肺癌は肺に起源を持つ原発性の腫瘍、又は大腸又は乳房のような別の器官から広がった続発性の腫瘍から生じる。原発性の肺癌は3つの主要タイプへ分類される；小胞性肺癌、非小胞性肺癌、及び中皮種である。小胞性肺癌が「燕麦細胞」肺癌とも呼ばれるのは、この癌細胞が特徴的な燕麦形だからである。非小胞性肺癌には3つのタイプがある。これらは同様に振舞い、治療に対しては小胞性肺癌とは異なる応答を示すので、一緒にまとめられる。この3つのタイプとは、扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌である。扁平上皮癌は肺癌の最も一般的なタイプである。これは気道の裏打ちとなる細胞から発症する。一方、腺癌では粘液を産生する特定タイプの細胞（p h l e g m）から発症する。大細胞肺癌がそのように名づけられているのは、顕微鏡下でこの細胞を観察するとき大きくて円く見えるためである。中皮腫は胸膜と呼ばれる肺の覆いに罹患する稀なタイプの癌である。中皮腫はアスベストへの曝露によりしばしば起こされる。

【0008】

上記タイプの癌のそれぞれを検出、診断、監視、段階づけ及び予知するのに使用される方法は患者のアウトカムにとってきわめて大切である。いずれの症例でも、癌の発症を早期に診断された患者は、転移した癌と診断された患者の生存率に比較してずっと高い5年生存率を一般に有する。様々なタイプの癌を早期診断するためのより高感度で特異的である新しい診断法が明らかに求められている。

【0009】

本発明では、癌特異遺伝子 (Cancer Specific Genes; CSG) の検出を介して、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌及び／又は子宮癌のような婦人科系の癌、及び肺癌を限定せずに包含する選択された癌を検出、診断、監視、段階づけ、予知、in vivo 造影及び治療するための方法が提供される。9種のCSGが同定され、それらは、SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8又は9のいずれかのポリヌクレオチド配列を含んでなる遺伝子により発現されるネーティブタンパク質を特に意味する。他のやり方では、本明細書で使用されるように、9種のCSGにより意味されるものは、SEQ ID NO: 1～9のポリヌクレオチド配列のいずれかを含んでなる遺伝子によりコードされるネーティブなmRNAを意味するか、又はそれはSEQ ID NO: 1～9のポリヌクレオチド配列のいずれかを含んでなる遺伝子そのものを意味する。SEQ ID NO: 10、11、12、13又は14に示されるようなCSGのフラグメントも検出され得る。

【0010】

本発明の他の目的、特徴、効果及び側面は、以下の説明から当業者に明らかになるだろう。しかしながら、以下の説明と特定の実施例は、本発明の好ましい態様を示すものであって、例示のためだけに示される。この開示される発明の精神及び範囲のなかで様々な変更及び改良をすることは、以下の説明を読むこと、及び本開示の他の部分を読むことから、当業者にはすぐに明らかであろう。

【0011】

発明の要約

上記及び他の目的のために、細胞、組織又は体液のCSGのレベルを、正常なヒト対照の好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較したときの変化について分析することによって、選択された癌の存在を診断する方法を提供することが本発明の目的であり、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの変化が選択された癌に関連づけられる。本発明の目的では、「選択された癌」は、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌及び／又は子宮癌のような婦人科系の癌、及び肺癌を含むことを意味する。

【0012】

さらに提供されるのは、転移した選択された癌を有する疑いのあるヒト患者を同定すること；そのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて分析すること；そのような細胞、組織又は体液のCSGレベルを、正常なヒト対照の好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することによって、転移したことが知られていない選択された癌を有する患者において転移癌を診断する方法であり、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの増加が転移した癌に関連づけられる。

【0013】

本発明によりまた提供されるのは、上記のような癌を有するヒト患者を同定すること；そのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて分析すること；そのような細胞、組織又は体液のCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することによって、選択された癌をヒト患者において段階づける方法であり、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの増加が進行している癌に関連づけられ、CSGレベルの減少が退縮しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる。

【0014】

さらに提供されるのは、選択された癌を患者において転移の発症について監視する方法である。この方法は、転移したことが知られていない選択された癌を有するヒト患者を同定すること；そのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて定期的に分析すること；そのような細胞、組織又は体液のCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含み、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの増加が転移した癌に関連づけられる。

【0015】

さらに提供されるのは、CSGのレベルに注目することによって、そのような癌を有するヒトにおいて、選択された癌の段階変化を監視する方法である。この方法は、選択された癌を有するヒト患者を同定すること、そのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて定期的に分析すること；そのよ

うな細胞、組織又は体液のCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含み、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの増加が進行している癌に関連づけられ、CSGレベルの減少が退縮しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる。

【0016】

さらに提供されるのは、選択された癌を検出又は診断する目的でCSGの局在化を患者において検出又は造影するために使用し得る、CSGに対する抗体、又はそのような抗体のフラグメントである。そのような抗体は、ポリクローナル又はモノクローナルであり得るか、又は分子生物学の技術によって製造し得る。本文及び本明細書を通して使用されるように、「抗体」という用語は、SELEXとして言及され、当業者によく知られている *in vitro* 進化のプロトコールから派生するようなアプタマー及び単鎖オリゴヌクレオチドも包含することを意味する。抗体は多様な検出ラベルで標識され得るが、それには、限定しないが、放射性同位体及び常磁性金属が含まれる。これらの抗体又はそのフラグメントはまた、CSGの発現により特徴づけられる疾患の処置における治療薬としても使用し得る。治療応用では、抗体は、放射性同位体、酵素、毒素、薬物又はプロドラッグのような細胞毒性薬へ誘導化するか又は誘導化せずに使用し得る。

【0017】

本発明の他の目的、特徴、効果及び側面は、以下の説明から当業者に明らかになるだろう。しかしながら、以下の説明及び特定の実施例は、本発明の好ましい態様を示すものであって、例示のためだけに示される。この開示される発明の精神及び範囲のなかで様々な変更及び改良をすることは、以下の説明を読むこと、及び本開示の他の部分を読むことから、当業者にはすぐに明らかであろう。

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、CSGのレベルを正常なヒト対照のCSGレベルと比較することによって、選択された癌を検出、診断、監視、段階づけ及び予知するための、定量的かつ定性的な診断アッセイ及び方法に関する。本明細書で使用されるように、

C S Gのレベルとは、S E Q I D N O : 1 ~ 9 のいずれかのポリヌクレオチド配列を含んでなる遺伝子により発現されるネーティブなタンパク質のレベルのことである。他のやり方では、本明細書で使用されるように、C S Gのレベルとは、S E Q I D N O : 1 ~ 9 のポリヌクレオチド配列のいずれかを含んでなる遺伝子によりコードされるネーティブなm R N Aのレベルであるか、又はS E Q I D N O : 1 ~ 9 のポリヌクレオチド配列のいずれかを含んでなる遺伝子のレベルのことである。S E Q I D N O : 1 0、1 1、1 2、1 3及び1 4に示されるようなC G Sのフラグメントも検出され得る。そのようなレベルは、好ましくは細胞、組織及び／又は体液の少なくとも1つで測定され、正常及び異常なレベルの定量も含まれる。このように、例えば、正常な対照の体液、細胞又は組織のサンプルに比較してC S Gタンパク質の過剰発現を診断する、本発明による診断アッセイは、選択された癌の存在を診断するために使用され得る。「選択された癌」とは、本明細書で使用されるように、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌又は子宮癌のような婦人科系の癌、または肺癌を意味する。

【0019】

9種のC S Gは、本発明の方法において、単独でか、又はそのすべて一緒にか又は任意の組合せで測定され得る。しかしながら、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌及び子宮癌を含む婦人科系の癌に関する方法では、S E Q I D N O : 1又はそのフラグメントを含んでなるC S Gのレベルを定量することが好ましい。このC S Gの検出し得る代表的なフラグメントは、S E Q I D N O : 1 0、1 1、1 2及び1 3に示される。肺癌と、卵巣癌、子宮内膜癌及び子宮癌を含む婦人科系の癌に関する方法では、S E Q I D N O : 2又は9を含んでなるC S Gのレベルを定量することが好ましい。S E Q I D N O : 1 4に示されるようなこのC S Gのフラグメントも検出され得る。卵巣癌に関する方法では、S E Q I D N O : 3を含んでなるC S Gのレベルを定量することも好ましい。

【0020】

本発明のすべての方法は、C S Gだけでなく他の癌マーカーのレベルを測定することも所望により包含し得る。本発明に有用なC S G以外の癌マーカーは、試験される癌により異なり、当業者に知られている。

【0021】

診断アッセイ

本発明は、細胞、組織又は体液のCSGのレベルを、正常なヒト対照由来の好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGのレベルと比較したときの変化について分析することによって選択された癌の存在を診断する方法を提供し、ここでは正常なヒト対照に対する患者のCSGレベルの変化が選択された癌の存在に関連づけられる。

【0022】

本発明を限定しないが、一般に、定量的な診断アッセイでは、試験される患者が癌を有することを示す陽性の結果とは、CSGのような癌マーカーの細胞、組織又は体液レベルが、正常なヒト対照の好ましくは同一の細胞、組織又は体液のレベルより少なくとも2倍高く、最も好ましくは少なくとも5倍高いことである。

【0023】

本発明はまた、まだ転移していない選択された癌を有する患者において、選択された癌の転移を転移の発症について診断する方法を提供する。本発明の方法では、転移した可能性がある（が転移したことは知られていない）選択された癌を有することが疑われるヒト癌患者が同定される。このことは当業者に知られた様々な手段により達成される。例えば、卵巣癌の場合、患者は一般に外科的段階づけとCA125レベルの監視に従って卵巣癌と診断される。従来の検出法も利用可能であり、患者のCSGレベルの定量により診断し得る他の選択された癌について知られている。

【0024】

本発明では、細胞、組織又は体液のCSGレベルの存在を決定することは、転移していない選択された癌と転移した選択された癌とを区別するために特に有用である。現存の技術では転移した癌と転移していない癌とを区別することが難しく、適切な治療の選択はそのような知識にしばしば左右される。

【0025】

本発明では、そのような細胞、組織又は体液で測定される癌マーカーはCSG

であり、そのレベルが正常なヒト対照の好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較される。つまり、観察される癌マーカーが血清のCSGであれば、このレベルが好ましくは正常ヒト患者の血清のCSGレベルと比較される。正常なヒト対照に対する患者のCSGの増加が転移した癌に関連づけられる。

【0026】

本発明を限定しないが、一般に、定量的な診断アッセイでは、試験されるか又は監視される患者の癌が転移したことを示す陽性の結果とは、CSGのような癌マーカーの細胞、組織又は体液レベルが、正常患者の好ましくは同一の細胞、組織又は体液のレベルより少なくとも2倍高く、最も好ましくは少なくとも5倍高いことである。

【0027】

本明細書で使用される正常なヒト対照には、癌を有さないヒト患者、及び／又はその患者由来の非癌性サンプルが含まれ；転移について診断又は監視する方法では、正常なヒト対照には、転移してない選択された癌を有すると信頼し得る方法により判定されるヒト患者由来のサンプルも含まれる。

【0028】

段階づけ（ステージング）

本発明はまた選択された癌をヒト患者において段階づける方法を提供する。

【0029】

この方法は、選択された癌を有するヒト患者を同定すること、及びそのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて分析することを含む。次いで、この方法ではそのような細胞、組織又は体液のCSGレベルが正常なヒト対照のサンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較され、ここでは正常なヒト対照に対するヒト患者のCSGレベルの増加が進行している癌に関連づけられ、CSGレベルの減少が退縮しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる。

【0030】

監視（モニタリング）

さらに提供されるのは、選択された癌をヒトにおいて転移の発症について監視する方法である。この方法は、転移したことが知られていない選択された癌を有するヒト患者を同定すること；そのようなヒト患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて定期的に分析すること；そのような細胞、組織又は体液のCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含み、ここでは正常なヒト対照に対するヒト患者のCSGレベルの増加が転移した癌に関連づけられる。

【0031】

本発明によりさらに提供されるのは、上記のような癌を有するヒトにおいて、選択された癌の段階変化を監視する方法である。この方法は、選択された癌を有するヒト患者を同定すること；そのような患者由来の細胞、組織又は体液のサンプルをCSGについて定期的に分析すること；そのような細胞、組織又は体液のCSGレベルを正常なヒト対照サンプルの好ましくは同一型の細胞、組織又は体液のCSGレベルと比較することを含み、ここでは正常なヒト対照に対するヒト患者のCSGレベルの増加が段階において進行している癌に関連づけられ、CSGレベルの減少が段階において退行しているか又は寛解状態にある癌に関連づけられる。

【0032】

そのような患者を転移の発症について監視することは定期的であり、好ましくは四半期ベースでなされる。しかしながら、当該の癌、特定の患者、及び癌の段階によっては頻度を増減してよい。

【0033】

アッセイ技術

患者に由来するサンプルにおいて、本発明のCSGのような遺伝子発現のレベルを定量するために使用し得るアッセイ技術は、当業者によく知られている。そのようなアッセイ方法には、ラジオイムノアッセイ、逆転写酵素PCR（RT-PCR）アッセイ、免疫組織化学アッセイ、in situ ハイブリダイゼーションアッセイ、競合的結合アッセイ、ウェスタンブロット分析、ELISAアッセイ及びプロテオミク・アプローチが含まれる。上記のなかで、生物学的流体におけ

る遺伝子の発現タンパク質を診断するためにしばしば好ましいのはELISAである。

【0034】

ELISAアッセイは、先ず、市販品から容易に入手し得ない場合は、CSGに対する特異抗体、好ましくはモノクローナル抗体を製造することを含む。さらに、一般に、CSGと特異的に結合するレポーター抗体が製造される。このレポーター抗体には、放射活性、蛍光、又は酵素の試薬のような検出可能な試薬、例えば西洋ワサビペルオキシダーゼ酵素又はアルカリホスファターゼが付けられる。

【0035】

ELISAを実行するには、CSGに特異的な抗体を、この抗体に結合する固形支持体、例えばポリスチレンディッシュ上でインキュベートする。さらにウシ血清アルブミンのような非特異的なタンパク質とインキュベートすることによって、ディッシュ上のフリーなタンパク質結合部位がカバーされる。次に、分析すべきサンプルをこのディッシュの中でインキュベートすると、その間に、ポリスチレンディッシュに付いた特異抗体にCSGが結合する。未結合のサンプルを緩衝液で洗い落とす。CSG特異的に向けられて西洋ワサビペルオキシダーゼに結合したレポーター抗体をディッシュに入れると、CSGに結合したモノクローナル抗体にこのレポーター抗体が結合する。付着しなかったレポーター抗体を洗い流す。比色基質を含むペルオキシダーゼ活性用の試薬をディッシュに加える。CSG抗体に連結した固定化ペルオキシダーゼにより発色した反応生成物が産生される。ある一定時間における発色量は、サンプルに存在するCSGタンパク質の量に比例している。一般に、標準曲線を参照にして定量的な結果を得る。

【0036】

競合アッセイを利用することも可能であり、ここでは固形支持体及び標識されたCSGに付いたCSGの特異抗体と宿主由来のサンプルを固形支持体に通過させ、固形支持体に付いた検出ラベルの量をサンプル中のCSG量に相関させる。

【0037】

核酸法は、CSGのmRNAを選択された癌のマーカーとして検出するために

使用し得る。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）及び、リガーゼ連鎖反応（LCR）及び核酸配列ベースの増幅（NASABA）のような他の核酸法が、様々な選択された悪性疾患の診断及び監視用に悪性腫瘍細胞を検出するために使用し得る。例えば、逆転写酵素PCR（RT-PCR）は、数千もの他のmRNA種の複雑な混合物において特定のmRNA集団の存在を検出するために使用し得る強力な技術である。RT-PCRでは、先ず酵素の逆転写酵素を使用してmRNA種が相補DNA（cDNA）へ逆転写される；次いでこのcDNAを標準的なPCR反応において増幅する。このようにRT-PCRは増幅によりある単一のmRNA種の存在を示し得る。従って、このmRNAがそれを産生する細胞にごく特異的であれば、RT-PCRを使用して特定タイプの細胞の存在を同定し得る。

【0038】

固形支持体上にアレイ配列された（即ち、グリッディング）クローン又はオリゴヌクレオチドに対するハイブリダイゼーションを使用して、当該遺伝子の発現を検出すること、及びその発現レベルを定量することが可能になる。このアプローチでは、CSG遺伝子をコードするcDNAが基質に固定されている。この基質は好適なタイプのものであり得るが、限定せずに、ガラス、ニトロセルロース、ナイロン又はプラスチックを包含する。CSG遺伝子をコードするDNAの少なくとも一部分を基質に付け、次いで分析物とインキュベートするが、これは関心対象の組織から単離された、RNA又はそのRNAの相補DNA（cDNA）コピーであり得る。基質に結合したDNAと分析物とのハイブリダイゼーションは、様々な手段により検出及び定量され得るが、それには限定せずに、分析物又はハイブリッド検出用に設計された二次分子を放射活性標識すること又は蛍光標識することが含まれる。遺伝子発現レベルの定量は、分析物由来のシグナル強度を既知の標準から決定された強度と比較してなされる。標準は、標的遺伝子のin vitro 転写、収率の定量、及びその材料を使用して標準曲線を作成することによって得られる。

【0039】

プロテオミックス・アプローチでは、二次元（2D）電気泳動が当技術分野でよく知られた技術である。血清のようなサンプルから各タンパク質を単離すること

は、通常ポリアクリルアミドゲル上で、様々な特性によりタンパク質を連続的に分離することによってなされる。先ず、タンパク質は電流を使用してサイズにより分離される。電流はすべてのタンパク質に均等に作用するので、より小さいタンパク質はより大きいタンパク質よりゲル上を遠く移動する。第二の次元では最初に対して垂直な電流を適用し、サイズではなく、各タンパク質の担う特定の電荷に基づいてタンパク質が分離される。異なる配列を有する2つのタンパク質がサイズと電荷の両方で一致することはないので、2D分離の結果、四角いゲル上に各タンパク質が特有のスポットを占める。化学品又は抗体のプロープでスポットを分析するか、又は後続のタンパク質のマイクロ配列決定により、サンプル内のある特定タンパク質の相対量やタンパク質の同一性を明らかにし得る。

【0040】

上記の試験は、多種多様な患者の細胞、体液及び／又は組織生検及び剖検材料に由来するような組織抽出物（ホモジェネート又は可溶化された組織）から派生したサンプルに対して実施し得る。本発明に有用な体液には、血液、尿、唾液、又は他の身体分泌物又はそれらの誘導物が含まれる。血液は、白血球、血漿、血清、又は血液の誘導物を包含し得る。

【0041】

In vivo の抗体使用

C S G に対する抗体は、肺癌、又は卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌又は子宮癌のような婦人科系の癌を含む選択された癌に罹患していることが疑われる患者に *in vivo* でも使用し得る。特に、C S G に対する抗体は、選択された癌を有する疑いのある患者へ、診断及び／又は治療の目的で注射され得る。*in vivo* 診断に抗体を使用することは当技術分野でよく知られている。例えば、インジウム-111で標識した抗体-キレート剤は、癌胎児性抗原を発現する腫瘍の放射免疫シンチグラフィ造影での使用が記述されている (Sumerdon et al., *Nucl. Med. Biol.* 1990, 17: 247-254)。特に、このような抗体-キレート剤は、再発性の結腸直腸癌を有する疑いのある患者の腫瘍を検出するのに使用されてきた (Griffin et al., *J. Clin. Onc.* 1991, 9: 631-640)。磁気共鳴映像に使用される標識としての常磁性イオンが付いた抗体についても記述されてきた (Lauffer, R. B.

, Magnetic Resonance in Medicine, 1991, 22: 339-342)。CSGに対して向けられた抗体も同様のやり方で使用し得る。CSGに対する標識抗体は、患者の病態を診断又は段階づける目的で、選択された癌を有する疑いのある患者へ注射され得る。使用される標識は、用いられる造影の様式に応じて選択される。例えば、インジウム-111、テクネチウム-99m又はヨウ素-131のような放射活性標識は、二次元スキャン又はシングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影法(SPECT)に使用し得る。フッ素-19のような陽電子放射標識は、陽電子放射断層撮影法に使用し得る。ガドリニウム(III)又はマンガン(II)のような常磁性イオンは、磁気共鳴映像(MRI)に使用し得る。標識の定位により癌の広がりを見定めることが可能になる。臓器又は組織内にある標識の量により当該臓器又は組織における癌の有無を判定することも可能になる。

【0042】

選択された癌と診断された患者にとっては、CSGに対する抗体を注射することが治療上の利益をもたらす。抗体はその治療効果を単独で発揮するかもしれない。他のやり方では、抗体は、その治療効果を増強させるために薬物、毒素又は放射性核種のような細胞毒性薬に結合(コンジュゲート)される。モノクローナル抗体医薬については、例えば Garnett and Baldwin, Cancer Research 1986, 46: 2407-2412 により、当技術分野で記述されてきた。モノクローナル抗体に毒素を結合して様々な癌種の治療に使用することも Pastan et al., Cell 1986, 47: 641-648 に記述されている。イットリウム-90で標識したモノクローナル抗体については、正常組織に対する毒性を制限しながら腫瘍へ最大用量をデリバリーすることが記述されている(Goodwin and Meares, Cancer Supplement 1997, 80: 2675-2680)。限定しないが、銅-67、ヨウ素-131及びレニウム-186を含む、他の細胞毒性の放射性核種もCSGに対する抗体の標識に使用し得る。

【0043】

上記in vivoの方法に使用し得る抗体には、ポリクローナル及びモノクローナル抗体と分子生物学の技術により製造される抗体がいずれも含まれる。抗体フラグメント、及びSELEXとして言及され、当業者によく知られている in vitro

○ 進化のプロトコールから派生するようなアプタマー及び単鎖オリゴヌクレオチドも使用し得る。

【0044】

本発明は以下の実施例によりさらに詳しく説明される。以下の実施例は特定の態様に関連して本発明を具体的に説明するためにのみ提供される。これら典型的な実施例は、本発明のある側面を説明するが、限定的なことを示したり、開示された発明の範囲を制限するものではない。

【0045】

【実施例】

実施例1.

diaDexus LLC, サンタクララ、CAにより開発されたデータマイニング用のCancer Leads Automatic Search Package (CLASP) を使用して、Incyte Pharmaceuticals, パロアルト、CAより入手可能なLIFESEQデータベースのデータを体系的に分析することにより、CSGの同定を実施した。

【0046】

CLASPは以下の工程を実施する：標的臓器における対応ESTの（他の全臓器と比較した）アバンダンスレベルに基づいて、高度に発現されている臓器特異的な遺伝子を選択すること；高度に発現されている臓器特異的遺伝子のそれぞれについて、正常、腫瘍組織、罹患組織及び腫瘍又は疾患に関連した組織ライブラリーにおける発現レベルを分析すること。成分ESTを示している候補遺伝子は、腫瘍ライブラリーにおいて専ら又はより頻繁に選択した。CLASPにより、高度に発現されている臓器及び癌特異遺伝子を同定することが可能になる。次いで詳細評価の最終マニュアルを実施して、CSG選択を完了する。

【0047】

【表1】

表1: CSG配列

SEQ ID NO:	LS クローン ID	遺伝子 ID
1	16656542	234617
2	1283171	332459
3	1649377	481154
4	236044H1	特定せず
5	特定せず	255687
6	特定せず	251313
7	特定せず	12029
8	特定せず	251804

【0048】

以下の実施例は、詳しく説明される場合を除くと、当業者によく知られていて常法となっている標準技術を使用して実施した。以下の実施例にある定常的な分子生物学の技術は、Sambrook et al., MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd. Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) のような標準実験マニュアルに記載の通りに実施し得る。

【0049】

実施例2: 遺伝子発現の比較定量

蛍光Taqmanプローブを用いるリアルタイム定量PCRは、Taq DNAポリメラーゼの5' - 3'ヌクレアーゼ活性を利用する定量的な検出系である。この方法では、5' のレポーター色素と下流の3' 消光色素で標識された内部蛍光オリゴヌクレオチドプローブ (Taqman) が使用される。PCRの間に、Taq DNAポリメラーゼの5' - 3'ヌクレアーゼ活性によりレポーターが放出され、次いでModel 7700 Sequence Detection System (PE Applied Biosystems, フォスターシティ、CA, アメリカ) のレーザー検出器によりその蛍光を検出し得る。

【0050】

増幅した内因性対照物を使用して、反応物に加えられるサンプルRNAの量を標準化し、逆転写酵素 (RT) の効率を正規化する。この内因性対照物として使用されるのは、シクロフィリン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) 又は18SリボソームRNA (rRNA) のいずれかである。

。試験される全サンプル間の相対量を算出するために、1つのサンプルの標的RNAレベルを比較結果の基準値（キャリブレータ）として使用した。「キャリブレータ」に対する相対量は、標準曲線を使用するか又は比較法（User Bulletin #2: ABI PRISM 7700 Sequence Detection System）により得ることができる。

【0051】

正常組織及び癌組織の各例につき、標的遺伝子の組織分布及びレベルを評価した。正常組織、癌組織、及び癌とその対応する対等の（matched）隣接組織から全RNAを抽出した。次いで、逆転写酵素を用いて第一のcDNA鎖を調製し、各標的遺伝子に特異的なプライマー及びTaqmanプローブを使用して、ポリメラーゼ連鎖反応を実施した。この結果は、ABI PRISM 7700 Sequence Detectorを使用して分析される。以下の無名数は、キャリブレータ組織に比較した、特定組織における標的遺伝子の相対発現レベルである。

【0052】

Ovr110；クローン ID16656542；遺伝子ID 234617（SEQ ID NO：1、10、11、12又は13）の測定

表2に示す無名数は、12種の異なる正常組織におけるOvr110（SEQ ID NO：1又はSEQ ID NO：10、11、12又は13に示されるそのフラグメント）の相対発現レベルである。数値はすべて正常な胃（キャリブレータ）に比較されている。これらのRNAサンプルは、様々な個体由来の特定組織のサンプルをプールして産生した市販品のプールである。

【0053】

【表2】

表2：プールしたサンプルにおけるO v r 1 1 0の相対発現レベル

組織	正常
結腸	0. 0 0
子宮内膜	8. 8 2
腎臓	7. 1 9
肝臓	0. 3 6
卵巣	1. 1 9
膵臓	2 1. 4 1
前立腺	2. 7 9
小腸	0. 0 3
脾臓	0. 0 0
0 0 0 0 0 0 胃	1. 0 0
精巣	8. 7 2
子宮	0. 9 3

【0054】

表2の相対発現レベルは、分析したほとんどの正常組織においてO v r 1 1 0が比較可能なレベルで検出されることを示す。高レベルのO v r 1 1 0 m R N Aを発現している組織は、相対発現レベルが2 1. 4 1の膵臓、子宮内膜（8. 8 2）、精巣（8. 7 2）及び腎臓（7. 1 9）だけである。

【0055】

表2の無名数は、様々な個体由来の特定臓器サンプルのプールを分析して得たものである。それらは、単一個体の組織サンプルから得たR N Aに由来する表3の無名数には比較し得ない。

【0056】

表3に示される無名数は、73対の対等サンプルにおけるO v r 1 1 0の相対発現レベルである。いずれの数値も正常な胃（キャリブレート）に比較されている。対等の対は、特定組織の癌サンプル由来のm R N Aと同一の個体に由来する同一組織の正常隣接サンプルのm R N Aにより形成される。さらに、15種の対等でない癌サンプル（卵巣と乳腺由来）と14種の対等でない正常サンプル（卵巣と乳腺由来）も試験した。

【0057】

【表3】

表3：個別サンプルにおけるOvr110の相対発現レベル

サンプルID	組織	値	対等の正常隣接	正常
Ovr103X	卵巣1	86.22	0.53	
Ovr1040O	卵巣2	168.31		
Ovr1157	卵巣3	528.22		
Ovr63A	卵巣4	1.71		
Ovr773O	卵巣5	464.65		
Ovr1005O	卵巣6	18.32		
Ovr1028	卵巣7	7.78		
Ovr1118	卵巣8	0.00		
Ovr130X	卵巣9	149.09		
Ovr638A	卵巣10	3.14		
OvrA1B	卵巣11	21.26		
OvrA1C	卵巣12	1.83		
OvrC360	卵巣13	0.52		
Ovr18GA	卵巣14			1.07
Ovr20GA	卵巣15			1.88
Ovr25GA	卵巣16			2.52
Ovr2061	卵巣17			2.51
Ovr32RA	卵巣18			3.01
Ovr35GA	卵巣19			5.17
Ovr40G	卵巣20			0.45
Ovr50GB	卵巣21			2.69
OvrC087	卵巣22			0.47
OvrC179	卵巣23			1.46
OvrC004	卵巣24			4.99
OvrC007	卵巣25			13.36
OvrC109	卵巣26			6.61
MamS516	乳腺1	16.39	13.74	
MamS621	乳腺2	826.70	4.60	
MamS854	乳腺3	34.60	18.30	
Mam59X	乳腺4	721.57	27.00	
MamS079	乳腺5	80.73	5.10	
MamS967	乳腺6	6746.90	72.80	
MamS127	乳腺7	7.00	20.00	
MamB011X	乳腺8	1042.00	29.00	
Mam12B	乳腺9	1342.00		
Mam82XI	乳腺10	507.00		
MamS123	乳腺11	24.85	4.24	
MamS699	乳腺12	84.74	5.54	
MamS997	乳腺13	482.71	11.84	
Mam162X	乳腺14	15.73	10.59	
MamA06X	乳腺15	1418.35	8.20	
Mam603X	乳腺16	294.00		
Mam699F	乳腺17	567.40	86.60	
Mam12X	乳腺18	425.00	31.00	
MamA04	乳腺19			2.00
Mam42DN	乳腺20	46.05	31.02	
Utr23XU	子宮1	600.49	27.95	
Utr85XU	子宮2	73.52	18.83	
Utr135XO	子宮3	178.00	274.00	
Utr141XO	子宮4	289.00	26.00	
CvxNKS54	頰部1	2.47	0.61	

【0058】

【表4】

CvxKS83	頸部2	1.00	2.00	
CvxNKS18	頸部3	1.00	0.00	
CvxNK23	頸部4	5.84	14.47	
CvxNK24	頸部5	20.32	33.13	
End68X	子宮内膜1	167.73	544.96	
End8963	子宮内膜2	340.14	20.89	
End8XA	子宮内膜3	1.68	224.41	
End65RA	子宮内膜4	303.00	5.00	
End8911	子宮内膜5	1038.00	74.00	
End3AX	子宮内膜6	6.59	1.69	
End4XA	子宮内膜7	0.43	15.45	
End5XA	子宮内膜8	17.81	388.02	
End10479	子宮内膜9	1251.60	31.10	
End12XA	子宮内膜10	312.80	33.80	
Kid107XD	腎臓1	2.68	29.65	
Kid109XD	腎臓2	81.01	228.33	
Kid10XD	腎臓3	0.00	15.30	
Kid6XD	腎臓4	18.32	9.06	
Kid11XD	腎臓5	1.38	20.75	
Kid5XD	腎臓6	30.27	0.19	
Liv15XA	肝臓1	0.00	0.45	
Liv42X	肝臓2	0.81	0.40	
Liv94XA	肝臓3	12.00	2.16	
LngLC71	肺1	5.45	3.31	
LngAC39	肺2	1.11	0.00	
LngBR94	肺3	4.50	0.00	
LngSQ45	肺4	15.03	0.76	
LngC20X	肺5	0.00	1.65	
LngSQ56	肺6	91.77	8.03	
ClnAS89	結腸1	0.79	7.65	
ClnC9XR	結腸2	0.03	0.00	
ClnRC67	結腸3	0.00	0.00	
ClnSG36	結腸4	0.81	0.35	
ClnTX89	結腸5	0.00	0.00	
ClnSG45	結腸6	0.00	0.06	
ClnTX01	結腸7	0.00	0.00	
Pan77X	膵臓1	0.89	2.62	
Pan71XL	膵臓2	3.99	0.12	
Pan82XP	膵臓3	59.92	28.44	
Pan92X	膵臓4	17.21	0.00	
StoAC93	胃1	7.54	6.43	
StoAC99	胃2	19.49	3.19	
StoAC44	胃3	3.62	0.37	
Sml21XA	小腸1	0.00	0.00	
SmlH89	小腸2	0.00	0.00	
Bld32XK	膀胱1	0.00	0.21	
Bld46XK	膀胱2	0.36	0.32	
BldTR17	膀胱3	0.28	0.00	
Tst39X	精巣	11.24	2.24	
Pro84XB	前立腺1	2.60	24.30	
Pro90XB	前立腺2	1.40	2.00	

0.00=陰性

【0059】

表2及び表3は16種の異なる組織型で合わせて全187個のサンプルを表す。対等サンプルの分析では、より高いレベルの発現が乳腺、子宮、子宮内膜及び卵巣で認められ、婦人科系の組織に対する高い組織特異性を示した。分析した上記以外の全サンプルで高い発現レベルのOvr110を示したのは数サンプル（

K i d 1 0 9 X D、L n g S Q 5 6 及び P a n 8 2 X P) だけであった。

【0060】

さらに、同一個体由来の癌サンプルと同系遺伝子の正常隣接組織においてmRNAの発現レベルを比較した。この比較により癌の段階についての特異性が示される(例えば、正常隣接組織に比較して癌サンプルでより高いレベルのmRNAが発現している)。表3は、16個の乳腺癌組織のうち15個(乳腺サンプルMamS516、MamS621、MamS854、Mam59X、MamS079、MamS967、MamB011X、MamS123、MamS699、MamS997、Mam162X、MamA06X、Mam699F、Mam12X及びMam42DN)でそれぞれの正常隣接組織に比較してOvr110が過剰発現していることを示す。試験した乳腺の対等サンプルの94%で癌組織における過剰発現があった。

【0061】

子宮では、4個の対等サンプルのうち3個(子宮サンプルUtr23XU、Utr85XU、及びUtr141XO)でOvr110が過剰発現している。分析した子宮の対等サンプルの75%で癌組織における過剰発現があった。

【0062】

子宮内膜では、10個の対等サンプルのうち6個(子宮内膜サンプルEnd8963、End65RA、End8911、End3AX、End10479、及びEnd12XA)でOvr110が過剰発現している。分析した子宮の対等サンプルの60%で癌組織における過剰発現があった。

【0063】

卵巣では、1個の対等サンプルのうち1個でOvr110が過剰発現を示す。対等でない卵巣サンプルについては、12個のうち8個の癌サンプルが正常の非対等卵巣サンプルのメジアン(2.52)より高いOvr110の発現値を示す。対等でない卵巣サンプルの67%で癌組織における過剰発現があった。

【0064】

以上から、試験した対等サンプルのほとんどにおける組織特異性レベル、並びにmRNAの過剰発現は、Ovr110(SEQ ID NO:1、10、11

、12又は13を含む)が婦人科系の癌、特に乳腺又は乳房、子宮、卵巣及び子宮内膜の癌を検出するための診断マーカーになることを示している。

【0065】

Ovrl14; クローン ID1649377; 遺伝子ID 481154 (SEQ ID NO: 3) の測定

表4に示す数字は、12種の正常組織におけるOvrl14の、腓臓(キャリブレータ)に比較した相対発現レベルである。これらのRNAサンプルは市販品から得て、様々な個体由来の特定組織のサンプルをプールして産生した。

【0066】

【表5】

表4: プールしたサンプルにおけるOvrl14の相対発現レベル

組織	正常
結腸	2.3
子宮内膜	7.6
腎臓	0.5
肝臓	0.6
卵巣	5.2
腓臓	1.0
前立腺	2.1
小腸	1.3
脾臓	2.4
胃	1.5
精巣	15.8
子宮	8.8

【0067】

表4の相対発現レベルは、分析した正常組織のすべてのプールにおいてOvrl14のmRNA発現が検出されることを示す。

表4に示す組織は様々な個体からプールされたサンプルである。表5に示す組織は各個体から得たものであり、プールされたものではない。従って、表4に示されるmRNAの発現レベルについての数値は、表5に示される数値と直接は比較し得ない。

【0068】

表5に示される数字は、46対の対等サンプル及び27個の非対等組織サンプルにおける、腓臓(キャリブレータ)に比較したOvrl14の相対発現レベル

である。各対等の対には、同一の個体に由来する、特定組織の癌サンプルとその同一組織の正常隣接組織サンプルが含まれる。同一個体から正常隣接サンプルを得ることができない癌（例えば、卵巣）では、異なる正常個体由来のサンプルを分析した。

【0069】

【表6】

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等 正常隣接
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血清腺癌, G3	17.04		3.93
卵巣2	OvrG021SPI/SN2	乳頭状血清腺癌	1.62		4.34
卵巣3	OvrG010SP/SN	乳頭状血清腺癌	0.50		1.12
卵巣4	OvrA081F/A082D	粘着性癌腫、悪性の可能性低い		0.84	0.96
卵巣5	OvrA084/A086	粘着性癌腫、G-B、境界域		5.24	6.00
卵巣6	Ovr14604A1C	血清腺癌、低悪性度		5.33	
卵巣7	Ovr14638A1C	毛包癌、悪性の可能性低い		8.11	
卵巣8	Ovr10400	乳頭状血清腺癌, G2	13.27		
卵巣9	Ovr11570	乳頭状血清腺癌	106.08		
卵巣10	Ovr10050	乳頭状血清子宮内腺癌	77.04		
卵巣11	Ovr10280	卵巣癌	14.78		
卵巣12	Ovr14603A1D	癌	22.23		
卵巣13	Ovr9410C360	子宮内腺癌	4.74		
卵巣14	Ovr1305X	乳頭状血清腺癌	96.49		
卵巣15	Ovr7730	乳頭状血清腺癌	8.40		
卵巣16	Ovr988Z	乳頭状血清腺癌	6.40		
卵巣17	Ovr9702C018GA	正常癌			12.06
卵巣18	Ovr2061	正常、左输卵、小囊胞			10.11
卵巣19	Ovr9702C020GA	正常-多量卵巣癌			12.70
卵巣20	Ovr9702C025GA	正常-出血性CL囊胞			22.09
卵巣21	Ovr9701C050GB	正常-多量卵巣癌			9.01
卵巣22	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性囊胞			1.86
卵巣23	Ovr9702C032RA				7.81
卵巣24	Ovr9701C109RA	正常			1.50
卵巣25	Ovr9411C057R	良性子宮内腺癌			5.22
卵巣26	Ovr9701C179a	正常			3.09
卵巣27	Ovr14610	血清腺癌、悪性でない			3.53
卵巣28	Ovr9701C035GA	正常			6.32
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性囊胞			1.97
卵巣31	Ovr9411C109	正常			9.49
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-囊胞性毛包			3.85
子宮内腺1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内腺癌/NAT	1.30		0.70
子宮内腺2	End9709C056A/55A	子宮内腺癌/NAT	1.83		11.90
子宮内腺3	End9704C281A/2A	子宮内腺癌/NAT	13.32		7.76

表5：個別サンプルにおけるOvr1114の相対発現レベル

【0070】

【表7】

子宮内癌4	End9705A125A/6A	子宮内腺癌/NAT	3.62	3.34
乳癌1	Mam00042D01/N01		3.13	0.76
乳癌2	MamS99-522A/B		4.45	0.45
乳癌3	Mam1620F/1621F		0.74	1.91
乳癌4	Mam4003259a/g		3.48	2.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージ1子宮内腺癌/NAT	46.96	11.96
子宮2	Utr233U96/234U96	腺癌/NAT	20.02	5.90
子宮3	Utr1359O/1358O	腺癌/NAT	10.23	7.74
子宮4	Utr1417O/1418O	悪性腫瘍/NAT	7.52	4.92
頸部1	CvxvNM00083/83	角化性扁平細胞癌	5.47	14.31
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	4.99	3.99
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	10.14	14.22
膀胱1	Bld665T/664T		1.43	4.03
膀胱2	Bld327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	1.15	0.99
腎臓1	Kid4003710C/F		0.03	0.35
腎臓2	Kid1242D/1243D		1.61	0.14
肺1	Lng750C/751C	転移性原性肉腫/NAT	2.44	5.73
肺2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	1.11	5.19
肺3	Lng9502C109R/10R		1.99	0.80
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.67	1.07
肝臓2	LivvNM00175/175	癌/NAT	15.46	2.85
皮膚1	Skn2S9821248A/B	転移性悪性メラノーマ	2.83	0.70
皮膚2	Skn4005287A1/B2		0.91	4.02
小腸1	Sm19802H008/009		0.87	0.82
胃1	Sto4004864A4/B4	腺癌/NAT	0.81	1.22
胃2	StoS9822539A/B	腺癌/NAT	1.22	1.39
胃3	StoS99728A/C	悪性胃腸基質腫瘍	0.47	0.35
前立腺1	Pro1012B/1013B	腺癌/NAT	2.39	2.61
前立腺2	Pro1094B/1095B	腺癌/NAT	0.10	0.38
膵臓1	Pan776p/777p	膵癌/NAT	2.30	0.52
膵臓2	Pan824p/825p	膵癌性腫瘍	1.66	1.22
膀胱1	Tst239X/240X	腺癌/NAT	1.24	1.72
結腸1	Cin9706c068ra/69ra	腺癌/NAT	0.38	0.65
結腸2	Cin4004732A7/B6	腺癌/NAT	0.44	1.26
結腸3	Cin4004695A9/B8	腺癌/NAT	1.94	1.53
結腸4	Cin9612B006/005	上行性結腸、盲腸、腺癌	3.38	1.10
結腸5	Cin9704C024R/25R	腺癌/NAT	1.66	2.77

【0071】

表4及び表5は17種のヒト組織型で合わせて全129個のサンプルを表す。16種の異なる組織を表す表5の117サンプルのなかで、高レベルの発癌が見られるのは卵巣癌のサンプルだけである。O v r 1 1 4の発現のメジアンは、卵巣癌で14.03（範囲：0.5～106.08）であり、正常卵巣で4.34（範囲：0～22.09）である。換言すると、癌サンプルにおけるO v r 1 1 4の発現レベルのメジアンは、正常卵巣サンプルのそれに比較して3.5倍増加している。12個の卵巣癌のうち5個（42%）が正常卵巣に比較して増加した

発現を示した（95%の特異性）。他の婦人科系の癌におけるO v r 1 1 4の発現のメジアンは4.99であり、15個のサンプルのうち2個が卵巣癌のそれと比較し得る発現レベルを示した。残りの癌サンプルにおけるO v r 1 1 4の発現レベルのメジアンは1.24であり、卵巣癌サンプルで示される数値の1/11未満である。卵巣癌サンプルに匹敵する発現レベルを示した個体はない（肝臓2；L i v V N M 0 0 1 7 5 / 1 7 5を除く）。

【0072】

個々の卵巣癌サンプルの42%で発現が3.5倍増加していること、及び他の非婦人系の癌で比較可能な発現がないことは、O v r 1 1 4が卵巣癌細胞を検出する診断マーカーになることを示している。O v r 1 1 4マーカーは他の婦人癌の検出にも有用であり得ると考えられる。

【0073】

O v r 1 1 5；クローン ID 1 2 8 3 1 7 1；遺伝子ID 3 3 2 4 5 9（S E Q ID NO：2又は14）の測定

表6に示す数字は、それぞれのキャリブレーションに比較したO v r 1 1 5の相対発現レベルである。数字は、精巣（キャリブレーション）に比較した12種の正常組織における相対発現レベルである。これらのRNAサンプルは市販品から得て、様々な個体由来の特定組織のサンプルをプールして産生した。

【0074】

【表8】

表6：プールしたサンプルにおけるO v r 1 1 5の相対発現レベル

組織	正常
結腸	858.10
子宮内膜	12.34
腎臓	3.76
肝臓	0.00
卵巣	0.43
膵臓	0.00
前立腺	8.91
小腸	62.25
脾臓	0.00
胃	37.53
精巣	1.00
子宮	47.67

【0075】

表6の相対発現レベルは、分析した12種の正常組織のすべてにおいてO v r 1 1 5のm R N A発現が検出されることを示す。

表6に示す組織は様々な個体からプールされたサンプルである。表7に示す組織は各個体から得たものであり、プールされたものではない。従って、表6に示されるm R N Aの発現レベルについての数値は、表7に示される数値と直接は比較し得ない。

【0076】

表7に示される数字は、46対の対等サンプル及び27個の非対等組織サンプルにおける、精巣（キャリブレータ）に比較したO v r 1 1 5の相対発現レベルである。各対等の対には、同一の個体に由来する、特定組織の癌サンプルとその同一組織の正常隣接組織サンプルが含まれる。同一個体から正常隣接サンプルを得ることができない癌（例えば、卵巣）では、異なる正常個体由来のサンプルを分析した。

【0077】

【表9】

表7: 個別サンプルにおけるOvr115の相対発現レベル

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等正 常隣接
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血腫腫瘍, G3	193.34		0.24
卵巣3	OvrG021SPI/SN2	乳頭状血腫腫瘍	0.38		0.31
卵巣4	OvrG010SP/SN	乳頭状血腫腫瘍	231.25		0.45
卵巣2	OvrA084/A086	粘素性腫瘍, G-B, 境界域		143.34	16.65
卵巣5	OvrA081F/A082D	粘素性腫瘍, 悪性の可能性低い		314.13	0
卵巣19	Ovr14604A1C	血腫腫瘍線維腫, 低悪性度		299.87	
卵巣26	Ovr14638A1C	毛包腫瘍, 悪性の可能性低い		1278.32	
卵巣6	Ovr10400	乳頭状血腫腫瘍, G2	144.25		
卵巣22	Ovr9410C360	子宮内腫瘍腫瘍	0.29		
卵巣23	Ovr1305X	乳頭状血腫腫瘍	157.41		
卵巣27	Ovr7730	乳頭状血腫腫瘍	340.04		
卵巣28	Ovr988Z	乳頭状血腫腫瘍	464.75		
卵巣7	Ovr11570	乳頭状血腫腫瘍	432.07		
卵巣8	Ovr10050	乳頭状血腫子宮内腫瘍	74.23		
卵巣9	Ovr10280	卵巣癌	1408.79		
卵巣10	Ovr14603A1D	腺癌	0.00		
卵巣11	Ovr9702C018GA	正常腫瘍			0.16
卵巣12	Ovr2061	正常, 左卵巢, 小嚢腫			0.00
卵巣13	Ovr9702C020GA	正常-多量卵巣腫瘍			0.00
卵巣14	Ovr9702C025GA	正常-出血性CL腫瘍			0.00
卵巣15	Ovr9701C050GB	正常-多量卵巣腫瘍			0.91
卵巣16	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性腫瘍			0.00
卵巣17	Ovr9702C032RA				0.28
卵巣18	Ovr9701C109RA	正常			0.00
卵巣20	Ovr9411C057R	良性大子宮内腫瘍腫瘍			38.87
卵巣21	Ovr9701C179a	正常			0.08
卵巣24	Ovr14610	血腫腫瘍線維腫, 悪性でない			0.00
卵巣25	Ovr9701C035GA	正常			0.00
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0.00
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性腫瘍			0.00
卵巣31	Ovr9411C109	正常			0.00
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-嚢胞性毛包			0.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージ1子宮内腫瘍腫瘍/NAT	39.95		13.60
子宮2	Utr233U96/234U96	腺癌/NAT	140.37		22.67
子宮3	Utr13590/13580	腫瘍/NAT	16.45		32.50

【0078】

【表10】

子宮4	Utr14170/14180	悪性腫瘍/NAT	288.52		5.29
子宮内膜1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内膜癌/ NAT	2.61		6.24
子宮内膜2	End9709C056A/55A	子宮内膜癌/NAT	2.10		49.40
子宮内膜3	End9704C281A/2A	子宮内膜癌/NAT	480.77		19.22
子宮内膜4	End9705A125A/6A	子宮内膜癌/NAT	322.07		31.08
肺1	Lng750C/751C	転移性肉腫/NAT	38.81		7.36
肺2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	690.12		14.71
肺3	Lng9502C109R/10R		1756.90		2.86
皮膚1	Skn259821248A/B	結核性悪性メラノーマ	10.56		0.00
皮膚2	Skn4005287A1/B2		331.30		47.23
前立腺1	Pro1012B/1013B	腺癌/NAT	14.64		4.39
前立腺2	Pro1094B/1095B		0.09		2.54
膀胱1	Blc665T/664T		404.56		90.20
膀胱2	Blc327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	77.35		177.37
腎臓1	Kid4003710C/F		0.17		12.72
腎臓2	Kid1242D/1243D		0.00		13.74
乳腺1	Mam1620F/1621F		0.27		0.12
乳腺2	Mam4003259a/g		5.71		0.00
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.14		0.69
肝臓2	LivVNM00175/175	癌/NAT	0.00		0.00
小腸1	Sm19802H008/009		128.44		151.38
胃1	Sto4004864A4/B4	腺癌/NAT	303.01		116.72
胃2	Sto59822539A/B	腺癌/NAT	24.12		17.76
胃3	Sto599728A/C	悪性胃腸基質肉腫	0.00		9.10
脾臓1	Pan776p/777p	腫瘍/NAT	0.00		0.43
脾臓2	Pan824p/825p	嚢胞性腫瘍	0.00		3.17
精巣1	Tst239X/240X	腫瘍/NAT	24.05		1.37
精巣2	Cln9706c068ra/69ra	腺癌/NAT	605.60		169.77
結腸1	Cln4004732A7/B6	腺癌/NAT	367.20		281.32
結腸2	Cln4004695A9/A8		316.15		295.77
結腸3	Cln9612B006/005	上行性結腸、盲腸、腺癌	820.89		543.52
結腸4	Cln9704C024R/25R	腺癌/NAT	161.18		150.07
頸部1	CvxVNM00083/83	角化性扁平細胞癌	738.17		1195.88
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	1473.04		1229.80
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	2877.48		1275.02

【0079】

表6及び表7は17種のヒト組織型で合わせて全129個のサンプルを表す。同一個体由来の卵巣癌サンプル及び正常隣接組織、又は他の個体由来の正常隣接組織におけるmRNA発現のレベルの比較を表7に示す。Ovr115は、全21の正常又は正常隣接卵巣サンプルに示される最高レベルに比較して、12個の癌組織のうち9個(75%)でより高いレベルで発現されていた。悪性度が境界域にある4個の卵巣腫瘍のうち4個すべて(100%)でOvr115の発現が

上昇していた。正常卵巣における発現のメジアンが0であるのに対し、卵巣癌（悪性度が境界上にあるものも含む）における発現のメジアンは212.30であった。それら自身の正常隣接組織サンプルと比較すると、O v r 1 1 5の発現レベルは、肺癌でも3個のうち3個（100%）、子宮癌では4個のうち3個（75%）、子宮内膜癌では4個のうち2個（50%）で上昇していた。

【0080】

卵巣癌及び他の選択された癌のサンプルにおいてO v r 1 1 5の発現レベルが相対的に高いことは、O v r 1 1 5が卵巣癌、肺癌、子宮癌及び子宮内膜癌を検出する診断マーカーになることを示している。

【0081】

O v r 1 1 5の同族体も公知のデータベースに同定されている； g 2 5 9 7 6 1 3 - g i | 2 5 0 7 6 1 2 | g b | U 7 5 3 2 9 . 1 | H S U 7 5 3 2 9 ヒトセリンプロテアーゼのmRNA、完全CDS。この同族体は本明細書ではSEQ ID NO:9として示されている。SEQ ID NO:9又はそれによりコードされるタンパク質（SEQ ID NO:15）も卵巣癌、肺癌、子宮癌及び子宮内膜癌をヒト患者において検出するための診断マーカーとして有用であり得ると考えられる。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Salceda, Susana
 Sun, Yongming
 Recipon, Herve
 Cafferkey, Robert
 DIADEXUS LLC

<120> A NOVEL METHOD OF DIAGNOSING, MONITORING, STAGING,
 IMAGING AND TREATING VARIOUS CANCERS

<130> DEX-0043

<140>

<141>

<150> 60/098,880

<151> 1998-09-02

<160> 15

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 2587

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

ggaaggcagc gggcagctcc actcagccag taccagata cgctgggaac cttccccagc 60
catggcttcc ctggggcaga tctcttctg gagcataatt agcatcatca ttattctggc 120
tggagcaatt gcactcatca ttggctttgg tatttcaggg agacactcca tcacagtcac 180
tactgtcgcc tcagctggga acattgggga ggatggaatc ctgagctgca cttttgaacc 240
tgacatcaaa ctttctgata tcgtgataca atggctgaag gaaggtgttt taggcttgg 300
ccatgagttc aaagaaggca aagatgagct gtcggagcag gatgaaatgt tcagaggccg 360
gacagcagtg tttgctgac aagtgatagt tggcaatgcc tctttgcggc tgaaaaacgt 420
gcaactcaca gatgtggca cctacaaatg ttatatcatc acttctaaag gcaaggggaa 480
tgctaacctt gagtataaaa ctggagcctt cagcatgccg gaagtgaatg tggactataa 540
tgccagctca gagaccttgc ggtgtgaggc tccccgatgg ttccccagc ccacagtgg 600
ctgggcatec caagttgacc agggagccaa cttctcggaa gtctccaata ccagctttga 660
gctgaactct gagaatgtga ccatgaaggt tgtgtctgtg ctctacaatg ttacgatcaa 720
caacacatac tctgtatga ttgaaaatga cattgccaaa gcaacagggg atatcaaagt 780
gacagaatcg gagatcaaaa ggcggagtca cctacagctg ctaaactcaa aggccttctc 840
gtgtgtctct tctttctttg ccatcagctg ggcacttctg cctctcagcc cttacctgat 900
gctaaaaata tgtgccttgg ccacaaaaaa gcatgcaaag tcattgttac aacagggatc 960
tacagaacta ttaccacc agatatgacc tagttttata tttctgggag gaaatgaatt 1020
catatctaga agtctggagt gagcaacaa gagcaagaaa caaaaagaag ccaaaagcag 1080
aaggctcaa tatgaacaag ataatctat cttcaaagac atattagaag ttgggaaat 1140

```

```

aattcatgtg aactagacaa gtgtgttaag agtgataagt aaaatgcacg tggagacaaag 1200
tgcctcccca gatctcaggg acctccccct gcctgtcacc tggggagtga gaggacagga 1260
tagtgcatgt tctttgtctc tgaattttta gttatatgtg ctgtaatgtt gctctgagga 1320
agccccctga aagtcctatcc caacatatcc acctcttata ttccacaaat taagctgtag 1380
tatgtaccct aagacgctgc taattgactg ccacttcgca actcaggggc ggctgcattt 1440
tagtaastgg tcaaatgatt cactttttat gatgcttcca aagggtgcctt ggcttctctt 1500
cccaactgac aaatgccaaa gttgagaaaa atgatacataa ttttagcata aacagagcag 1560
tcggcgacac cgattttata aataaactga gcaccttctt tttaaacaaa caaatgcggg 1620
tttatttctc agatgatgtt catccgtgaa tgggtccaggg aaggaccttt caccttgact 1680
atatggcatt atgtcatcac aagctctgag gcttctcctt tccatcctgc gtggacagct 1740
aagacctcag ttttcaatag catctagagc agtgggactc agctgggggtg atttcgcccc 1800
ccatctccgg gggaatgtct gaagacaatt ttggttacct caatgagggg gtggaggagg 1860
atacagtgtc actaccaact agtgataaaa ggccagggat gctgctcaac ctccctaccat 1920
gtacaggacg tctccccatt acaactaccc aatccgaagt gtcaactgtg tcaggactaa 1980
gaaacctctg ttttgagtga aaaagggcct ggaaagaggg gagccaacaa atctgtctgc 2040
ttctcacatt agtcattggc aaataagcat tctgtctctt tggctgtgc ctgagcacag 2100
agagccagaa ctctatcggg .caccaggata acatctctca gtgaacagag ttgacaaggc 2160
ctatgggaaa tgcctgatgg gattatcttc agcttgttga gcttctaagt ttctttccct 2220
tcattctacc ctgcaagcca agttctgtaa gagaaatgcc tgagtcttag ctgaggtttt 2280
cttactctga atttagatct ccagacctt cctggccaca attcaaatta aggcaacaaa 2340
catatacctt ccatgaagca cacacagact ttgaaaagca aggacaatga ctgcttgaat 2400
tgaggccttg aggaatgaag ctttgaagga aaagaatact ttgtttccag ccccttccc 2460
acactcttca tgtgttaacc actgccttcc tggaccttg agccacgggt actgtattac 2520
atgttgttat agaaaactga ttttagagtt ctgatcgctc aagagaatga ttaaatatac 2580
atttctct                                     2587

```

<210> 2

<211> 2070

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

cacagagaga ggcagcagct tgctcagcgg acaaggatgc tgggcgtgag ggaccaaggc 60
ctgccctgca ctggggcctc ctccagccag tgctgaccag ggacttctga cctgctggcc 120
agccaggacc tgtgtgggga ggccctcctg ctgccttggg gtgacaatct cagctccagg 180
ctacaggagag accgggagga tcacagagcc agcatgttac aggatctga cagtgatcaa 240
cctctgaaca gcctcgatgt caaacccctg cgcaaacccc gtatcccat ggagaccttc 300
agaaagggtg ggatcccat catcatagca ctactgagcc tggcgagtat catcattgtg 360
gttgtctctc tcaagtgat tctggataaa tactacttcc tctgcgggca gcctctccac 420
ttcatcccga ggaagcagct gtgtgacgga gagctggact gtcccttggg ggaggacgag 480
gagcaactgtg tcaagagctt ccccgaaagg cctgcagtgg cagtcggcct ctccaaggac 540
cgatccacac tgcagtgctt ggactcggcc acagggaact ggttctctgc ctgtttcgac 600
aacttcacag aagctctcgc tgagacagcc tgtaggcaga tgggctacag cagcaaaccc 660
actttcagag ctgtggagat tggcccagac caggatctgg atgttgttga aatcacagaa 720
aacagccagg agcttcgcat gcggaactca agtgggccct gtctctcagg ctccctggtc 780
tccctgcact gtcttgctg tgggaagagc ctgaagaccc cccgtgtggt ggggtggggg 840
gaggcctctg tggattcttg gccttggcag gtcagcatcc agtacgacaa acagcacgtc 900
tgtggaggga gcatcctgga ccccaactgg gtcctcacgg gcagccact gcttcaggaa 960

```

```

acataccgat gtgttcaact ggaaggtgag ggcaggtca gacaaactgg gcagcttccc 1020
atccctggct gtggccaaga tcatcatcat tgaattcaac cccatgtacc ccaaagacaa 1080
tgacatcgcc ctcatgaagc tgcagttccc actcacttcc tcaggcacag tcaggcccat 1140
ctgtctgccc ttctttgatg aggaagctcac tccagccacc ccactctgga tcattggatg 1200
gggctttacg aagcagaatg gaggaagat gtctgacata ctgctgcagg cgtcagttca 1260
ggtcattgac agcacacggt gcaatgcaga cgtgcgtac cagggggaag tcaccgagaa 1320
gatgatgtgt gcaggcatcc cgaagggggg tgtggacacc tggcagggtg acagtgggtg 1380
gccccgatg taccaatctg accagtggca tgtggtgggc atcgttagct ggggctatgg 1440
ctgagggggg ccgagcacc caggagtata caccaagggtc tcagcctatc tcaactggat 1500
ctacaatgtc tggagggtg agctgtaatg ctgctgcccc ttgagctgc tgggagccgc 1560
ttccttctg ccctgcccac ctggggatcc cccaaagtca gacacagagc aagagtcccc 1620
ttgggtacac ccctctgccc acagcctcag ctttcttgg agcagcaag ggcctcaatt 1680
cctataagag accctcgag cccagaggcg cccagaggaa gtcagcagcc ctgctcggc 1740
cacacttggt gctcccagca tcccaggagg agacacagcc cactgaacaa ggtctcaggg 1800
gtattgtcaa gccaaagaag aactttccca cactactgaa tggaaagcag ctgtcttcta 1860
aaagcccaga tcaactgtgg ctggagagga gaaggaaagg gtctgcgcca gccctgtccg 1920
tcttcaccca tcccgaagcc tactagagca agaaaccagt tgtaataaa aatgcactgc 1980
cctactgttg gtatgactac cgttacctac tgttgcatg ttattacagc tatggccact 2040
attattaaag agctgtgtaa catctctggc 2070

```

<210> 3

<211> 1709

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

agcagactca caccagaact acattccctg gccccctgcc tgtgtgcttc tggccaggcc 60
ttgggtggca agtctgaccc gagaaaagga tctgcagaaa atcagactat gggatcactt 120
tgtttgtgca ttgggaatga cattctttcc caccocagga aaacctttgg gactttcaga 180
gacattgtgg cttagccaacc acatgggtcag cctcaaagtt gagaggtca gtaaccctcc 240
tatccctaga gaattccaaa gtgtggatgt aatttaacta gaaagccatt ggtgactatc 300
tgtgatcctc tggaaagtatg ctatgtttgt tatatcttgc atccaaagcc agaggggaacc 360
acaatgacta gtaaaacggt ggtctcaatg cccacttagc ctctgcctct gaatttgacc 420
atagtggcgt tcagctgata gagcgggaag aagaaatatg cattttttat gaaaaataa 480
atatccaaga gaagatgaaa ctaaatggag aaattgaaat acatctactg gaagaaaaga 540
tccaattcct gaaaatgaag attgctgaga agcaaaagca aatttgtgtg acccagaaat 600
tactgccagc caagaggtcc ctggatgccg acctagctgt gctccaaatt cagttttcac 660
agtgtacaga cagaattaaa gacctggaga aacagttcgt aaagcctgat ggtgagaata 720
gagctcgctt ccttccaggg aaagatctga ccgaaaaaga aatgatccaa aaattagaca 780
agctggaact acaactggcc aagaaggagg agaagctgct ggagaaggat ttcattctatg 840
agcaggtctc caggctcaca gacaggctct gcagcaaaac tcagggtgc aagcaggaca 900
cactgctctt agccaagaag atgaatggct atcaaagaag gatcaaaaat gcaactgaga 960
aaatgatggc tcttgttgct gagctgtcca tgaacaagc cctaaccatt gaactccaaa 1020
aggaagtcat ggagaaagaa gacttcatct tcacttgcaa ttccaggata gaaaaaggtc 1080
tgcoactcaa taaggaaatt gagaaagaat ggttgaaagt ccttcgagat gaagaaatgc 1140
acgccttggc catcgctgaa aagctcagg agttcttggg agcagataat cgccagctgc 1200
ccaatggtgt ttacacaact gcagagcagc gtccgaatgc ctacatccca gaagcagatg 1260
ccactcttcc tttgccaaaa ccttatggtg ctttggtctc ttttaaaccc agtgaacctg 1320

```

```

gagccaatat gaggcacata aggaaacctg ttataaagcc agttgaaatc tgaatatgtg 1380
aacaatatcca ggcctctcaa ggaaaagact tcaaccaggc ttccttgtag ccacagggtg 1440
aaaatgtgag cataatactt ctaactattt tgataagtaa ggtaaccaca attagtcagc 1500
aacagagtac aacagggttt ctatttaccc accaactact atacctttca tgacgttgaa 1560
tgggacatag aactgtccta catttatgtc aaagtatata tttgaatcgc ttatatattc 1620
tttttcactc ttatatattg gtacattcca gaaatttgta gtaggcaagg tgctataaaa 1680
atgcactaaa aataaatctg ttctcaatg 1709

```

<210> 4

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

ttaatgggta agtatttttt atatgcttta gctatagcta aagaaaactg atacttaaca 60
aagttgaata gtattattca ctgggtctcc taaaatattg tttttcagtg taaaacatgc 120
atatcttcta tatttaatat gaaagcttg aaatgtatca gacagaagg gatttcagtt 180
tgcaataat gagcaatgta gcaattttaa cacatttcat aaatatatat tttgtcattg 240
gtggagagca ccatattg 257

```

<210> 5

<211> 359

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

gcctgagagc acttagcggt catgagtgtc cccaccatgg cctggatgat gcttctcttc 60
ggactccttg cttatggatc aggtcagggg gtggattctc agactgtggt gaccgaagag 120
ccatcggtat cagtgtcccc tggaggggca gtcacactca cttgtggctt ggcctctgac 180
tcagtctcta ctaatttctt ccccacctgg taccagcaga ccccaggcca ggctccacgc 240
acgtcctctc acagcacaag cactcgctct tctgggggtc ctgacgttt ctctggctcc 300
atccttggga acaaagctgc cctcaccatt acggggggccc aggcagatga tgaatctga 359

```

<210> 6

<211> 1372

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<220>

<221> unsure

<222> (9)

<400> 6

```

ccttanagnc ttggttgcca aacagaatgc ccatatccgt cttacttggt aggaagcttg 60

```



```

ccttggggcgc cctctgctgg ccctcctgaa gctaacaggg gcgagtgttc ggtggtttac 120
aaattgcctc catgcagact atgaaactgt tcagcctgct atagtttagat cctctggcact 180
ggcccaggag gtcttgacaga ttgcagatc aaggagaacc caggagtttc aaagaagcgc 240
ctagtaaagg tctctgagat ccttgcacta gctacatcct cagggtaggga ggaagatggc 300
ttccagaagc atgcggctgc tctatttctt gagctgcctg gccaaaacag gagtccctggg 360
tgatatcatc atgagaccca gctgtgctcc tgggatgggt ttaccacaag tccaattgct 420
atggttactt caggagctg aggaactggt ctgatgccga gctcagagtgt cagtcttacg 480
gaaacggagc ccacctggca tctatcctga gtttaaagga agccagcacc atagcagagt 540
acataagtgg ctatcagaga agccagccga tatggattgg cctgcacgac ccacagaaga 600
ggcagcagtg gcagtggatt gatggggcca tgtatctgta cagatccttg tctggcaagt 660
ccatgggtgg gaacaagcac tgtgtctgaga tgagctccaa taacaacttt ttaacttggg 720
gcagcaacga atgcaacaag cgcacaactt tctgtgcaa gtaccgacca tagagcaaga 780
atcaagattc tgctaactcc tgcacagccc cgtcctcttc ctttctgcta gcctgggctaa 840
atctgtctcat tatttcagag gggaaacctc gcaactaag agtgataagg gccctactac 900
actggctttt ttaggcttag agacagaaac tttagcattg gccagtagt ggcttctagc 960
tctaaatgtt tgcctcgcca tccctttcca cagtatcctt cttccctcct cccctgtctc 1020
tggctgtctc gagcagtcta gaagagtgcg tctccagcct atgaaacagc tgggtctttg 1080
gccataagaa gtaagatttt gaagacagaa ggaagaaact caggagtaag cttctagccc 1140
ccttcagctt ctacaccttt ctgccctctc tccattgctt gcacccacc ccagccactc 1200
aactcctgct tgtttttcct ttggccatgg gaaggtttac cagtagaatc cttgctaggt 1260
tgatgtgggc catacattcc ttttaataaac cattgtgtac ataagagggt gctgtgttcc 1320
agttcagtaa atggtgaatg tggaaaagtg aaataagacc aagaatatca aa 1372

```

<210> 7

<211> 291

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (277)

<400> 7

```

agaatggttag tagtaagaag aagaaaaata gaggatctga atgtattttg aaggtagagt 60
ccactggact tagagatgga ttgaatgtgg aagatttaagg aaagggagaa atgaaagata 120
gtcttaggtt tcatcttcag atgactgggt gaacagcagt gttctttgct aagatgggga 180
agactaggga aaagagccag ttctgtattg agcatattat atttaagaca atcccatctg 240
ggtccaaaga caatgttgat tttttttcct agatacntgc cctttagacc t 291

```

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (410)

<220>
 <221> unsure
 <222> (728) .. (756)

<220>
 <221> unsure
 <222> (957)

<400> 6
 attctagaac atatgtataa gctaaaaaca gtattttact cagatcagta gttatcgtgt 60
 ctatcagcta taaaaaaaaa caactgccag ccaagaactt taaaacttta agctgtgtat 120
 tatagaaccg ttttgtgtag cattggaata ttgtccattt tgtaagtcac tgtgaatgtt 180
 cttaattatc agcttgaagg tatttttcta ttaaaagtgt acattgaaga acctaaagtgt 240
 atgatgggat ttggggccag tagtgaaagt atgtttcctc taaaatattt ccttaaacag 300
 tggatatacat ggttatttta ttatgagatt tgatatgtt ctgtgtttct ctgtgaacaa 360
 tgtttcagtc tctctgtcac catatgtaag ggggaagtcca caaatatagn actacattgc 420
 acaaaactaa aattgttaat tacaagaaaa tatagggtgt taccttttga aggtttatta 480
 atacatatgg ttgtcacaaat acgtatatat gataaatggt gtacatatat agatgtttat 540
 ggtgtataaa tttttctata cccaattaga attatcttcc tgattcttta ttcaataaca 600
 tgctaattcc tcttctatgt tctatagtga cagaatgcta acttttctta taccctggca 660
 gaggacagag gagtctggtc taggatgggg aactgaattt ttgaacgaaa aggaagaga 720
 aaggatgnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntaat gtttcttagt cattttgatt 780
 ggccatttga acagtctaca agtttaacgt tatttccagt gaagtaggat ggctgacctt 840
 gcaatacatg tttcttcaaa agggtaaaaca tgctttagt acctaagct aaattttgta 900
 catttgacat cagggggtgt ataagtact cacttaatac aaagctattt ctcaatngtg 960
 ttatttttga gacaaatttt tcttcacat taacttcttg ttggtagctt tttgtttgt 1020
 aaaaattgag agatggcaat gcttatctca accagattat ccatctgcag aattaaggta 1080
 tgcaactggt aaataaaaga caaatgctcc agtttgtctt tctcaacctt tgagttctta 1140
 accttgagt taaaacctag tctaaatagt gggaaatgtc ttggttacag taaggttttc 1200
 ttgggaagga tcttggtttt gtgatctatt tgtgaattaa ggagtagatg ttaaccatta 1260
 ttttatagat aagtg 1275

<210> 9
 <211> 2479
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 gtcattattga acattccaga tacctatcat tactcgatgc tgttgataac agcaagatgg 60
 ctttgaactc aggggtaccca ccagctattg gaccttacta tgaaaaccat ggataccaac 120
 cggaaaaccc ctatcccgca cagccactg tggtoaccac tgtctacgag gtgcatccgg 180
 ctacgtacta cccgtcccc gtgccccagt acgccccgag ggtcctgacg caggcttcca 240
 accccgtcgt ctgcacgcag cccaaatccc catccgggac agtgtgcacc tcaaagacta 300
 agaaagcact gtgcatcacc ttgaccttgg ggaccttctt cgtgggagct gcgctggccg 360
 ctggcctact ctggaagttc atgggcagca agtgcctcaa ctctgggata gagtgcgact 420
 cctcaggtag ctgcatcaac cctctaaact ggtgtgatgg cgtgtcacac tgccccggcg 480
 gggaggacga gaatcggtgt gttcgctctt acggaccæaa cttcatcctt cagatgtact 540
 catctcagag gaagtccttg caccctgtgt gccaaagacga ctggaacgag aactacgggc 600

```

ggggcgccctg cagggacatg ggctataaga ataattttta ctctagccaa ggaatagtgg 660
atgacacggg atccaccagc ttatgaaac tgaacacaag tgccggcaat gtcgatatct 720
ataaaaaact gtaccacagt gatgcctgtt ctcaaaaagc agtggtttct ttacgctgtt 780
tagcctgogg ggtcaacttg aactcaagcc gccagagcag gatcgtgggc cgtgagagcg 840
cgctcccggg ggcttgggcc tggcaggcca gcctgcacgt ccagaacgtc cacgtgtgcg 900
gaggctccat catcaccccc gagtggatcg tgacagccgc ccactgcgtg gaaaaacctc 960
ttaacaatcc atggcatttg acggcatttg cggggatttt gagacaatct ttcattgtct 1020
atggagccgg ataccaagta cnaaaagtga tttctcatcc aaattatgac tccaagacca 1080
agaacaatga cattgcgctg atgaagctgc agaagcctct gactttcaac gacctagtga 1140
aaccagtgtg tctgcccac ccaggcatga tgctgcagcc agaacagctc tgctggattt 1200
ccgggtgggg ggccaccgag gagaaaggga agacctcaga agtgctgaac gctgccaagg 1260
tgcttctcat tgagacacag agatgcaaca gcagatatgt ctatgacaac ctgatcacac 1320
cagccatgat ctgtgccggc ttcttgccag ggaacgtcga ttcttgccag ggtgacagt 1380
gagggcctct ggtcacttcg aacaacaata tctggtggct gataggggat acaagctggg 1440
gttctggctg tgccaaagct tacagaccag gagtgtacgg gaatgtgatg gtattcacgg 1500
actggattta tcgacaaatg aaggcaaacg gctaateccac atggtcttcg tccctgacgt 1560
cgttttacaa gaaaacaatg gggctgggtt tgcttccccg tgcatgattt actcttagag 1620
atgattcaga ggtcacttca tttttattaa acagtgaact tgtctggctt tggcactctc 1680
tgccatactg tgcaggctgc agtggtctcc ctgcccagcc tgctctccct aaccccttgt 1740
ccgcaagggg tgatggccgg ctggttggtg gcactggcgg tcaattgtgg aagggaagg 1800
gttgagggtt gcccacattg agatcttctt gctgagtcct ttccaggggc caatttttga 1860
tgagcatgga gctgtcactt ctgagctgct ggatgacttg agatgaaaaa ggagagacat 1920
ggaaaggagg acagccaggt ggacactgca gcggctgccc tctggggcca ctgtgtagt 1980
tcccagcctt acttcacaag gggattttgc tgatgggttc tttagagcctt agcagccctg 2040
gatggtggcc agaaataaag ggaccagccc ttcattgggtg gtgacgtggg agtcacttgt 2100
aaggggaaca gaaacatttt tgttcttatg ggggtgagaat atagacagtg ccccttggtg 2160
gagggaagca attgaaaagg aacttgccct gagcactcct ggtgcaggtc tccacctgca 2220
cattgggtgg ggctcctggg agggagactc agccttccct ctcacccctc ctgaccctgc 2280
tcctagcacc ctggagagtg aatgccctt ggctccctggc agggcgccaa gtttggcacc 2340
atgtcggcct cttcaggcct gatagtcatt ggaaattgag gtccatgggg gaaatcaagg 2400
atgctcagtt taaggtaac tgtttccatg ttatgtttct acacattgat ggtggtgacc 2460
ctgagttcaa agccatctt 2479

```

<210> 10

<211> 576

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata attcatgtga actagacaag tgtgttaaga 60
gtgataagta aaatgcacgt ggagacaagt gcatcccccag atctcaggga cctccccctg 120
cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat agtgcatgtt ctttgtctct gaatttttag 180
ttatatgtgc tgtaatgttg ctctgaggaa gcccttgga agtctatccc aacatatcca 240
catcttatat tccacaaatt aagctgtagt atgtacccta agacgctgct aattgactgc 300
cacttcgcaa ctcaggggcg gctgcatttt agtaatgggt caaatgattc actttttatg 360
atgctttcaa aggtgccttg gcttctcttc ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa 420
tgatcataat tttagcataa acagagcagt cggcgacacc gatatttataa ataaactgag 480
caccttcttt ttaaacaac aaatgcgggt ttatttctca gatgatgttc atccgtgaat 540

```

ggtcaggga aggcctttc accttgacta tatggc

576

<210> 11

<211> 896

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

caagctctga ggcttctcct ttccatcctg cgtggacagc taagacctca gttttcaata 60
gcatctagag cagtgggact cagctgggtt gatttcgccc cccatctcgg ggggaatgtc 120
tgaagacaat tttggttacc tcaatgaggg agtggaggag gatacagtc tactaccaac 180
tagtggataa aggcaggyga tgctgctcaa cctcctacca tgtacaggga cgtctcccca 240
ttacaactac ccaatccgaa gtgtcaactg tgtcaggact aagaaaccct ggttttgagt 300
agaaaagggc ctggaaagag gggagccaac aaatctgtct gcttctcac attagtcatt 360
ggcaataaag cattctgtct ctttggtgct tgccctcagc cagagagcca gaactctatc 420
gggcaccagg ataacatctc tcagtgaaca gagttgacaa ggcttatggg aaatgcctga 480
tgggattatc ttcagcttgt tgagcttcta agtttctttc ccttcattct accctgcaag 540
ccaagttctg taagagaaat gcctgagttc tagctcaggt tttcttactc tgaatttaga 600
tctccagacc cttcctggcc acaattcaaa ttaaggcaac aaacatatac ctccatgaa 660
gcacacacag acttttgaaa gcaaggacaa tgactgcttg aattgaggcc ttgaggaaatg 720
aaagctttgaa ggaaaagaat actttgttcc cagccccctt cccacaetct tcatgtgtta 780
eccactgcct tcttgacact tggagccacg gtgactgtat tacatgttgt tatagaaaac 840
tgattttaga gttctgatcg ttcaagagaa tgattaaata tacatttctc 890

<210> 12

<211> 406

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (30)

<220>

<221> unsure

<222> (248)

<220>

<221> unsure

<222> (383)

<400> 12

gtgaatgtgg actataatgc cagctcagan accttgcggt gtgaggctcc ccgatgggtc 60
ccccagccca cagtgtctg ggcattccaa gttgaccagg gagccaactt ctcggaagtc 120
tccaataacca gctttgagct gaactctgag aatgtgacca tgaagggtgt gtctgtgctc 180
tacaatgtta cgatcaacaa cacatactcc tgtatgattg aaaatgacat tgccaaagca 240
acaggggnta tcaaagtac agaatcggag atcaaaaggc ggagtcacct acagctgcta 300
aactcaaaag cttctctgtg tgtctcttct ttctttgcc aagctgggc acttctgcct 360

ctcagccctt acctgatgct aanataatgt gccttggcca caaaaa

406

<210> 13

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

ggaaggcagc ggcagctcca ctcagccagt acccagatac gctgggaacc ttcccagcc 60
 atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120
 ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcaggga gacactccat cacagtcact 180
 actgtcgctt cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240
 gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aaggtgtttt aggcctgggc 300
 catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggcccg 360
 acagcagtggt ttgctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 420
 caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tatatcatca ct 462

<210> 14

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

gcagcttgct cagcggacaa ggatgctggg cgtgaggagc caaggcctgc cctgcactcg 60
 ggcctctctc agccagtgtt gaccagggac ttctgacctg ctggccagcc aggcctgtg 120
 tggggaggcc ctctgctgc cttgggggtga caatctcagc tccaggctac agggagaccg 180
 ggaggatcac agagccagca tggatctga cagtgatcaa cctctgaaca gcctcgtcaa 240
 ggtgattctg gataaatact acttctctcg cg 272

<210> 15

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ala Leu Asn Ser Gly Ser Pro Pro Ala Ile Gly Pro Tyr Tyr Glu
 1 5 10 15
 Asn His Gly Tyr Gln Pro Glu Asn Pro Tyr Pro Ala Gln Pro Thr Val
 20 25 30
 Val Pro Thr Val Tyr Glu Val His Pro Ala Gln Tyr Tyr Pro Ser Pro
 35 40 45
 Val Pro Gln Tyr Ala Pro Arg Val Leu Thr Gln Ala Ser Asn Pro Val
 50 55 60
 Val Cys Thr Gln Pro Lys Ser Pro Ser Gly Thr Val Cys Thr Ser Lys

65	70	75	80
Thr Lys Lys Ala Leu Cys Ile Thr Leu Thr Leu Gly Thr Phe Leu Val			
95	90	95	
Gly Ala Ala Leu Ala Ala Gly Leu Leu Trp Lys Phe Met Gly Ser Lys			
100	105	110	
Cys Ser Asn Ser Gly Ile Glu Cys Asp Ser Ser Gly Thr Cys Ile Asn			
115	120	125	
Pro Ser Asn Trp Cys Asp Gly Val Ser His Cys Pro Gly Gly Glu Asp			
130	135	140	
Glu Asn Arg Cys Val Arg Leu Tyr Gly Pro Asn Phe Ile Leu Gln Met			
145	150	155	160
Tyr Ser Ser Gln Arg Lys Ser Trp His Pro Val Cys Gln Asp Asp Trp			
165	170	175	
Asn Glu Asn Tyr Gly Arg Ala Ala Cys Arg Asp Met Gly Tyr Lys Asn			
180	185	190	
Asn Phe Tyr Ser Ser Gln Gly Ile Val Asp Asp Ser Gly Ser Thr Ser			
195	200	205	
Phe Met Lys Leu Asn Thr Ser Ala Gly Asn Val Asp Ile Tyr Lys Lys			
210	215	220	
Leu Tyr His Ser Asp Ala Cys Ser Ser Lys Ala Val Val Ser Leu Arg			
225	230	235	240
Cys Leu Ala Cys Gly Val Asn Leu Asn Ser Ser Arg Gln Ser Arg Ile			
245	250	255	
Val Gly Gly Glu Ser Ala Leu Pro Gly Ala Trp Pro Trp Gln Val Ser			
260	265	270	
Leu His Val Gln Asn Val His Val Cys Gly Gly Ser Ile Ile Thr Pro			
275	280	285	
Glu Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Lys Pro Leu Asn Asn			
290	295	300	
Pro Trp His Trp Thr Ala Phe Ala Gly Ile Leu Arg Gln Ser Phe Met			
305	310	315	320
Phe Tyr Gly Ala Gly Tyr Gln Val Gln Lys Val Ile Ser His Pro Asn			

325	330	335
Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Asn Asn Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Gln 340	345	350
Lys Pro Leu Thr Phe Asn Asp Leu Val Lys Pro Val Cys Leu Pro Asn 355	360	365
Pro Gly Met Met Leu Gln Pro Glu Gln Leu Cys Trp Ile Ser Gly Trp 370	375	380
Gly Ala Thr Glu Glu Lys Gly Lys Thr Ser Glu Val Leu Asn Ala Ala 385	390	395
Lys Val Leu Leu Ile Glu Thr Gln Arg Cys Asn Ser Arg Tyr Val Tyr 405	410	415
Asp Asn Leu Ile Thr Pro Ala Met Ile Cys Ala Gly Phe Leu Gln Gly 420	425	430
Asn Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Thr Ser 435	440	445
Asn Asn Asn Ile Trp Trp Leu Ile Gly Asp Thr Ser Trp Gly Ser Gly 450	455	460
Cys Ala Lys Ala Tyr Arg Pro Gly Val Tyr Gly Asn Val Met Val Phe 465	470	475
Thr Asp Trp Ile Tyr Arg Gln Met Lys Ala Asn Gly 485	490	

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/19655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : C12Q 1/68; C07K 16/8 US CL : 435/6, 7.1, 7.92; 520/387.1, 388.85 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/6, 7.1, 7.92; 520/387.1, 388.85		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SEQ ID NO's 1-5 and 9-14		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Medline, CAPLUS, GenEmbl, N-Geneseq, USPATFULL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,939,258 A (CROCE et al) 17 August 1999, see col. 3, lines 1-22.	1-3
—P		—
Y		4, 5
X	US 5,733,748 A (YU et al) 31 March 1998, see abstract.	1-3
—		—
Y		4, 5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but aimed to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 22 NOVEMBER 1999		Date of mailing of the international search report 07 FEB 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer LARRY HELMS Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/19633

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PAOLONI-GIACOBINO et al. Cloning of the TMPRSS2 Gene, Which Encodes a Novel Serine Protease with Transmembrane, LDLRA, and SRCR Domains and Maps to 21q22.3. Genomics. 1997, Vol. 44, pages 309-320, especially page 311.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/19655

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item I of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item I of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-9

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/19655

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

Group I, claim(s) 1-9, drawn to an in vitro method for diagnosing the presence of cancer by measuring the CSG levels in a patient with an antibody against CSO.

Group II, claim(s) 10-11, drawn to a method of in vivo imaging a selected cancer by administering an antibody with a paramagnetic (or) radioisotope label to the patient.

Group III, claim(s) 12-13, drawn to a method of in vivo treating a cancer in a patient comprising administering an antibody conjugated to a cytotoxic agent.

The inventions listed as Groups I, II, and III do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: The method of Group I recites the special technical feature of an in vitro diagnostic method to measure CSG levels that are not found in Groups II and III. The method of Group II recites the special technical features of an in vivo imaging method that is not found in Groups I and III. The method of Group III recites the special technical feature of in vivo treating a cancer using a cytotoxic agent that is not found in Groups I and II. Therefore, inventions of Groups I, II, and III do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K	49/00	A 6 1 K 49/00	A
			C
	51/00	C 0 7 K 16/32	
C 0 7 K	16/32	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 N	15/09	C 1 2 N 15/00	Z N A A
C 1 2 Q	1/68	A 6 1 K 49/02	A
(72)発明者	スン, ヨンミン		
	アメリカ合衆国カリフォルニア州95128, サン・ホゼ, サウス・ウィンチェスター・ ブルヴァード 869, アパートメント 260		
(72)発明者	レシボン, ハーヴ		
	アメリカ合衆国カリフォルニア州94115, サン・フランシスコ, フォートウナ・アベ ニュー 85		
(72)発明者	カファーキー, ロバート		
	アメリカ合衆国カリフォルニア州95134, サン・ホゼ, エラン・ヴィレッジ・レイ ン 350, アパートメント 218		
F ターム (参考)	4B024 AA01 AA12 BA45 CA01		
	4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ42 QQ58		
	QQ79 QQ96 QR32 QR48 QR55		
	QR62 QR82 QS33 QS34 QX01		
	4C085 AA13 AA14 AA19 AA25 AA26		
	AA27 BB01 CC23 EE01 GG01		
	HH03 HH07 KA03 KA04 LL18		
	4H045 AA11 AA30 BA10 CA41 DA76		
	EA28 EA51		

* NOTICES *

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

Translation for
JP 2002-523760

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the approach of diagnosing existence of the selected cancer in a patient. The (a) patient's cell, The level of CSG in an organization or body fluid is measured; it reaches. The level of CSG by which (b) measurement was carried out The cell of the normal Homo sapiens contrast origin, Said approach related with existence of the cancer as which change of the CSG level by which said patient to normal Homo sapiens contrast was measured coming [comparing with the level of CSG of an organization or body fluid] was chosen.

[Claim 2] It is the approach of diagnosing transition of the selected cancer in a patient. The patient who has the selected cancer from which having carried out (a) transition is not known is identified;

(b) measuring-cell [of said patient origin], organization, or CSG level in sample of body fluid; — and — Said approach related with the cancer which the increment in a patient's measurement CSG level to normal Homo sapiens contrast transferred coming [comparing with the cell of normal Homo sapiens contrast, an organization or the CSG level of body fluid the CSG level by which (c) measurement was carried out].

[Claim 3] In the patient who has the selected cancer, it is phase attachment ***** about the selected cancer. The patient who has the cancer by which (a) selection was made is identified;

(b) measuring-cell [of said patient origin], organization, or CSG level in sample of body fluid; — and — the CSG level by which (c) measurement was carried out — the cell of a normal Homo sapiens contrast sample — Said approach related with the cancer which is related with the cancer to which the increment in the CSG level by which said patient to normal Homo sapiens contrast was measured coming [comparing with an organization or the CSG level of body fluid] is advancing, and reduction of the measured CSG level is carrying out regression, or is in a remission condition.

[Claim 4] It is the approach of supervising the selected cancer about the onset of transition in a patient. The patient who has the selected cancer from which having carried out (a) transition is not known is identified;

(b) measuring [periodically]—about CSG—level of CSG in sample of cell [of said patient origin], organization, or body fluid; — and — (c) — said approach related with the cancer which any one increment in the CSG level measured periodically [the patient to normal Homo-sapiens contrast] coming [comparing with the cell of normal Homo-sapiens contrast, an organization, or the CSG level of body fluid the CSG level measured periodically] transferred.

[Claim 5] It is the approach of supervising change of the phase of the selected cancer in a patient. The patient who has the cancer by which (a) selection was made is identified;

(b) measuring [periodically]—about CSG—cell [of said patient origin], organization, or CSG level in sample of body fluid; — and — (c) — the CSG level measured periodically — the cell of normal Homo sapiens contrast — It is related with the cancer to which any one increment in the CSG level measured periodically [the patient to normal Homo sapiens contrast] coming [comparing with an organization or the CSG level of body fluid] is advancing in a phase. Said approach related with the cancer which reduction is carrying out regression in the phase, or is in a remission condition.

[Claim 6] CSG is SEQ. ID The approach according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 of being the cancer of the gynecology system chosen from the group which the selected cancer becomes from a breast cancer, an ovarian cancer, endometrial cancer, and a uterine cancer including NO:1, 10, 11 and 12, or 13.

[Claim 7] CSG — SEQ ID NO: — the approach according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 of the cancer chosen including 2, 9, or 14 being lung cancer, or being the cancer of the gynecology system chosen from the group which consists of an ovarian cancer, endometrial cancer, and a uterine cancer.

[Claim 8] CSG is SEQ. ID Approach according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 the cancer chosen including NO:1, 2, 3, 9,

10, 11, 12 and 13, or 14 is an ovarian cancer.

[Claim 9] Said CSG is SEQ. ID Antibody containing NO:1, 2, 3, 9, 10, 11, 12 and 13, or 14 to CSG.

[Claim 10] How to image the selected cancer which comes to contain medicating a patient with an antibody according to claim 9 in a patient.

[Claim 11] The approach according to claim 10 to which the indicator of said antibody is carried out with paramagnetic ion or radioisotope.

[Claim 12] How to treat the selected cancer which comes to contain medicating a patient with an antibody according to claim 9 in a patient.

[Claim 13] The approach according to claim 12 which the antibody has combined with cytotoxic medicine.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

Field of invention This invention relates to the assay which has developed newly detection, a diagnosis, a monitor, and for imaging [, foreknow and] and treating the cancer and lung cancer of a gynecology system including various cancers especially an ovarian cancer, a uterine cancer, endometrial cancer, and a breast cancer in part. [phase]

[0002]

Background technique The U.S. cancer institute presumes an American's this year number of the cancer death dead to be 560,000 or more. In the United States, cancer is the cause of death of the second place, and there is only much cardiopathy slightly. The number of new patient cases diagnosed as cancer only in 1999 is presumed to be 1 million or more.

[0003]

In a woman, the cancer of a gynecology system occupies 1/4 or more [of a malignant tumor].

In the cancer of a gynecology system, a breast cancer is the most common. According to the woman cancer network, one person has a risk concerning a breast cancer in eight of American women, and there is a risk to which one person dies of a breast cancer in 28 persons. Although about 77% of the woman diagnosed as a breast cancer is 50 or more years old, a breast cancer is the 1st place as a 40 years old - 55 year-old woman's cause of death.

[0004]

An ovarian cancer is the cancer of another very general gynecology system. One person is suffered from about 70 persons between the whole life at an ovarian cancer. The presumed death toll from the ovarian cancer of 1995 was 14,500. The death toll is higher than any cancer of a female genital system. An ovarian cancer does not cause the symptom which he notices is it in many cases. However, the unusual colporrhagia is rare although it is the escape of the abdomen by are recording of body fluid, and the failure (displeasure, gas, or flatulence) of a vague digestive system which are likely to become a warning signal by the 40 or older-year woman. Although the close examination of a periodical pelvis is important, an ovarian cancer is not detected in Pap test. The 40 or older-year woman is recommended undergoing a pelviscopy every year.

[0005]

Moreover, endometrial cancer or the cancer of an intrauterine layer is common at a woman. According to the woman cancer center, endometrial cancer occupies about 13% of the female whole malignant tumor. In the U.S., about 34,000 examples are diagnosed as endometrial cancer every year.

[0006]

Sarcoma uteri are uterus malignant diseases another type [rare] quickly as compared with the cancer of other gynecology systems. In sarcoma uteri, a malignant cell begins to increase in the muscles or other support organizations of a uterus. Sarcoma uteri differ from endometrial cancer (disease which a cancer cell begins to increase by the inner layer of a uterus). This uterine cancer usually starts after a menopause. The risk to which a carrier beam woman shows the symptoms of sarcoma uteri for a therapy through a high-dose X-ray (external beam-of-light radiotherapy) in a pelvis is high. The above-mentioned X-ray may be irradiated by the woman in order to stop the bleeding from a uterus.

[0007]

With American man and woman, lung cancer is the cancer type [many] to the 2nd, and is the cause of death of cancer with most any sexes. Lung cancer is produced from the secondary neoplasm which spread from the

primary neoplasm which has the origin in lungs, the large intestine, or another organ like an udder. Primary lung cancers are; vesicularity lung cancer classified to three main types, non-vesicularity lung cancer, and the mesothelioma. Vesicularity lung cancer is also called "oat cell" lung cancer because this cancer cell is a characteristic oat form. There are three types of non-vesicularity lung cancers. These are served similarly, and since vesicularity lung cancer shows a different response to a therapy, it is collected together. These three types are a squamous cell carcinoma, an adenocarcinoma, and a large cell carcinoma. A squamous cell carcinoma is the most common type of lung cancer. The symptoms of this are shown from the cell used as backing of a respiratory tract. On the other hand, in an adenocarcinoma, symptoms develop from the cell (phlegm) of the particular type which produces slime. When it observes this cell under a microscope, large cell lung cancer is named such, because it looks round [it is large and]. Mesoepithelioma is cancer rare type suffered from the bonnet of the lungs called a pleura. Mesoepithelioma is often started by exposure to asbestos.

[0008]

The approach used for, and detection and foreknowing each of the cancer of the above-mentioned type is very important for a patient's out cam. [diagnose, supervise and] [phase] Generally with any case, the patient diagnosed at an early stage in the onset of cancer has a much high five years survival rate as compared with the survival rate of the patient diagnosed as the transferred cancer. The new diagnostics more specific than that for carrying out the early checkup of the cancer various type at high sensitivity is searched for clearly.

[0009]

They are detection, a diagnosis, a monitor, phase attachment, precognition, and in vivo about the selected cancer included through detection of a cancer unique gene (Cancer Specific Genes; CSG) in this invention, without limiting an ovarian cancer, a breast cancer, endometrial cancer and/or the cancer of a gynecology system like a uterine cancer, and lung cancer. The approach for imaging and treating is offered. Nine sorts of CSG is identified and they are SEQ. ID Especially the NETIBU protein discovered by the gene which comes to contain the polynucleotide array of either NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 or 9 is meant. It is SEQ which is meant by nine sorts of CSG in other ways so that it may be used on these descriptions. ID NETIBU mRNA in which a code is carried out by the gene which comes to contain either of the polynucleotide arrays of NO:1-9 is meant, or it is SEQ. ID The gene itself which comes to contain either of the polynucleotide arrays of NO:1-9 is meant. SEQ ID The fragmentation of CGS as shown in NO:10, 11, 12 and 13, or 14 may also be detected.

[0010]

Other objects, descriptions, effectiveness, and side faces of this invention will become clear [to this contractor] from the following explanation. However, the following explanation and a specific example show the desirable mode of this invention, and are shown only for instantiation. Probably, it will be clear to this contractor immediately to carry out various modification and amelioration in the pneuma of this invention indicated and the range, since other parts of reading the following explanation and this disclosure are read.

[0011]

Epitome of invention For the above and other objects, the level of CSG of a cell, an organization, or body fluid by analyzing about the change when comparing with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid preferably of normal Homo sapiens contrast It is the object of this invention to offer the approach of diagnosing existence of the selected cancer, and it is related with the cancer as which change of a patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast was chosen here. For the object of this invention, "the selected cancer" means including an ovarian cancer, a breast cancer, endometrial cancer and/or the cancer of a gynecology system like a uterine cancer, and lung cancer.

[0012]

Being provided furthermore identifies a Homo sapiens patient with the misgiving which has the transferred selected cancer.; The cell of such the patient origin, Such a cell, an organization, or the CSG level of body fluid The sample of an organization or body fluid is analyzed about CSG.; by [of normal Homo sapiens contrast] comparing with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid preferably It is the approach of diagnosing metastatic cancer in the patient who has the selected cancer from which having transferred is not known, and is related with the cancer which the increment in a patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast transferred here.

[0013]

Being provided by this invention again identifies the Homo sapiens patient who has the above cancers.; The cell of such the patient origin, Such a cell, an organization, or the CSG level of body fluid The sample of an organization or body fluid is analyzed about CSG.; by [of a normal Homo sapiens contrast sample] comparing

with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid preferably It is related with the cancer which is phase attachment ***** in a Homo sapiens patient, and is related with the cancer to which the increment in a patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast is advancing here, and reduction of CSG level is carrying out regression of the selected cancer, or is in a remission condition.

[0014]

Furthermore, the approach of supervising the selected cancer about the onset of transition in a patient is provided. The Homo sapiens patient who has the selected cancer from which having transferred this approach is not known is identified.; The cell of such the patient origin, The sample of an organization or body fluid is periodically analyzed about CSG.; Such a cell, It is related with the cancer to which the increment in a patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast transferred an organization or the CSG level of body fluid here including the thing of a normal Homo sapiens contrast sample preferably compared with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid.

[0015]

Furthermore, the approach of supervising phase change of the selected cancer is provided by observing the level of CSG in the Homo sapiens who has such cancer. That this approach identifies the Homo sapiens patient who has the selected cancer, the cell of such the patient origin, The sample of an organization or body fluid is periodically analyzed about CSG.; Such a cell, A normal Homo sapiens contrast sample preferably an organization or the CSG level of body fluid The cell of the same mold, It is related with the cancer to which the increment in a patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast is advancing here including comparing with an organization or the CSG level of body fluid, and is related with the cancer which reduction of CSG level is carrying out regression, or is in a remission condition.

[0016]

Furthermore, the fragmentation of the antibody to CSG which can be used in order to detect or diagnose the selected cancer and to detect or image localization of CSG in a patient, or such an antibody is provided. Such an antibody may be a polyclonal or a monoclonal, or can be manufactured with the technique of molecular biology. The vocabulary a "antibody" is mentioned as SELEX and is well known by this contractor so that it may be used through the text and this description. in vitro It means also including APUTAMA and a single-stranded oligonucleotide which are derived from the protocol of evolution. Although the indicator of the antibody may be carried out with various detection labels, and not limited to it, radioisotope and a paramagnetism metal are contained. Such antibody or its fragmentation can be used again also as a remedy in the treatment of the disease characterized by the manifestation of CSG. or [induction-izing an antibody to radioisotope, an enzyme, a toxin, a drug, or cytotoxic medicine like a prodrug in therapy application] — or it can be used, without induction-izing.

[0017]

Other objects, descriptions, effectiveness, and side faces of this invention will become clear [to this contractor] from the following explanation. However, the following explanation and a specific example show the desirable mode of this invention, and are shown only for instantiation. Probably, it will be clear to this contractor immediately to carry out various modification and amelioration in the pneuma of this invention indicated and the range, since other parts of reading the following explanation and this disclosure are read.

[0018]

Detailed description This invention relates to quantitative and qualitative the diagnostic assay and the approach for, and detection and foreknowing the selected cancer by comparing the level of CSG with the CSG level of normal Homo sapiens contrast. [diagnose, supervise and] [phase] The level of CSG is SEQ so that it may be used on these descriptions. ID It is the thing of the level of the NETIBU protein discovered by the gene which comes to contain one polynucleotide array of NO:1-9. The level of CSG is SEQ so that it may be used on these descriptions in other ways. ID It is the level of NETIBU mRNA in which a code is carried out by the gene which comes to contain either of the polynucleotide arrays of NO:1-9, or is SEQ. ID It is the thing of the level of the gene which comes to contain either of the polynucleotide arrays of NO:1-9. SEQ ID The fragmentation of CGS as shown in NO:10, and 11, 12, 13 and 14 may also be detected. Such level is preferably measured by at least one of a cell, an organization, and/or the body fluid, and the quantum of normal and unusual level is also contained. The diagnostic assay by this invention which diagnoses the superfluous manifestation of CSG protein in this way as compared with the body fluid of normal contrast, a cell, or the sample of an organization may be used in order to diagnose existence of the selected cancer. "The selected cancer" means an ovarian cancer, a breast cancer, endometrial cancer, the cancer of a gynecology system like a uterine cancer, or lung cancer so

that it may be used on these descriptions.

[0019]

nine sorts of CSG — the approach of this invention — setting — independent — or — the — it is altogether together or may be measured in the combination of arbitration. However, with the approach about the cancer of a gynecology system including an ovarian cancer, a breast cancer, endometrial cancer, and a uterine cancer, it is SEQ. ID It is desirable to carry out the quantum of the level of CSG which comes to contain NO:1 or its fragmentation. The typical fragmentation which this CSG can detect is SEQ. ID It is shown in NO:10, and 11, 12 and 13. With the approach about the cancer of a gynecology system including lung cancer, an ovarian cancer and endometrial cancer, and a uterine cancer, it is SEQ. ID It is desirable to carry out the quantum of the level of CSG which comes to contain NO:2 or 9. SEQ ID The fragmentation of this CSG as shown in NO:14 may also be detected. With the approach about an ovarian cancer, it is SEQ. ID It is also desirable to carry out the quantum of the level of CSG which comes to contain NO:3.

[0020]

All the approaches of this invention may include not only CSG but the thing for which the level of other cancer markers is measured by request. Cancer markers other than CSG useful to this invention change with cancers examined, and are known by this contractor.

[0021]

Diagnostic assay This invention offers the approach of diagnosing existence of the cancer chosen by analyzing the level of CSG of a cell, an organization, or body fluid about the change when comparing with the level of CSG of the cell of the same mold, an organization, or body fluid preferably of the normal Homo sapiens contrast origin, and is related with existence of the cancer as which change of a patient's CSG level to normal Homo-sapiens contrast was chosen here.

[0022]

Although this invention is not limited, the result of the positivity which shows that the patient examined generally has cancer by quantitative diagnostic assay is that the cell, the organization, or body fluid level of a cancer marker like CSG is high twice [at least], and most preferably at least 5 times as high as the level of the same desirable cell of normal Homo sapiens contrast, an organization, or body fluid.

[0023]

This invention offers the approach of diagnosing about the onset of transition of transition of the selected cancer in the patient who has the selected cancer which has not been transferred yet again. By the approach of this invention, the Homo sapiens cancer patient by whom having the selected (having transferred not being known) cancer which may have been transferred is suspected is identified. This is attained by various means known by this contractor. For example, in the case of an ovarian cancer, generally, a patient is diagnosed as an ovarian cancer according to the monitor of surgical phase attachment and CA125 level. The conventional detecting method is also available and is learned about the cancer as which the others which can be diagnosed by the quantum of a patient's CSG level were chosen.

[0024]

It is useful to determine a cell, an organization, or existence of the CSG level of body fluid in this invention especially in order to distinguish the selected cancer which has not been transferred and the transferred selected cancer. With an existing technique, it is difficult to distinguish the transferred cancer and the cancer which has not been transferred, and selection of a suitable therapy is often influenced by such information.

[0025]

the cancer marker measured with such a cell, an organization, or body fluid in this invention — CSG — it is — the Homo sapiens contrast with the normal level — it is preferably compared with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid. That is, if the cancer marker observed is CSG of a blood serum, this level will be preferably compared with the CSG level of a normal Homo sapiens patient's blood serum. It is related with the cancer which the increment in a patient's CSG to normal Homo sapiens contrast transferred.

[0026]

or [being examined by quantitative diagnostic assay generally, although this invention is not limited] — or the result of the positivity which shows what a patient's cancer supervised transferred is that the cell, the organization, or body fluid level of a cancer marker like CSG is high twice [at least], and most preferably at least 5 times as high as the level of a normal patient's same desirable cell, an organization, or body fluid.

[0027]

By the approach which the Homo sapiens patient who does not have cancer, and/or the noncancerous sample of

the patient origin are contained in normal Homo sapiens contrast used on these descriptions, and is diagnosed or supervised about; transition, the sample of the Homo sapiens patient origin judged by the approach of trusting it if it has the selected cancer which has not been transferred is also contained in normal Homo sapiens contrast.

[0028]

Phase attachment (staging)

This invention offers phase attachment ***** for the cancer chosen again in a Homo sapiens patient.

[0029]

This approach includes identifying the Homo sapiens patient who has the selected cancer, and analyzing the sample of the cell of such the patient origin, an organization, or body fluid about CSG. Subsequently, it is related with the cancer which is related with the cancer to which the increment of a Homo sapiens patient's CSG level [as opposed to / it is preferably compared with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid, and / Homo sapiens contrast normal here] in the sample of such a cell, an organization, or the Homo sapiens contrast with the normal CSG level of body fluid is advancing, and reduction of CSG level is carrying out regression, or is in a remission condition by this approach.

[0030]

Monitor (monitoring)

Furthermore, the approach of supervising the selected cancer about the onset of transition in Homo sapiens is provided. The Homo sapiens patient who has the selected cancer from which having transferred this approach is not known is identified.; The cell of such the Homo sapiens patient origin, The sample of an organization or body fluid is periodically analyzed about CSG.; Such a cell, It is related with the cancer to which the increment in a Homo sapiens patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast transferred an organization or the CSG level of body fluid here including the thing of a normal Homo sapiens contrast sample preferably compared with the cell of the same mold, an organization, or the CSG level of body fluid.

[0031]

In the Homo sapiens who has the above cancers, the approach of supervising phase change of the selected cancer is further provided by this invention. This approach identifies the Homo sapiens patient who has the selected cancer.; The cell of such the patient origin, The sample of an organization or body fluid is periodically analyzed about CSG.; Such a cell, A normal Homo sapiens contrast sample preferably an organization or the CSG level of body fluid The cell of the same mold, It is related with the cancer to which the increment in a Homo sapiens patient's CSG level to normal Homo sapiens contrast is advancing in a phase here including comparing with an organization or the CSG level of body fluid, and is related with the cancer which reduction of CSG level is backing in a phase, or is in a remission condition.

[0032]

Supervising about the onset of transition of such a patient is periodical, and it is preferably made with the quarter base. However, frequency may be fluctuated depending on the cancer of this **, a specific patient, and the phase of cancer.

[0033]

Assay technique In the sample originating in a patient, the assay technique which can be used in order to carry out the quantum of the level of gene expression like CSG of this invention is well known to this contractor. In such an assay approach, they are radioimmunoassay, reverse transcriptase PCR (RT-PCR) assay, immunohistochemistry assay, and in situ. Hybridization assay, competitive joint assay, the Western blot analysis, ELISA assay, and pro TEOMIKKU approach are included. In order to diagnose the gene expression protein in a biological fluid in the above, ELISA is often desirable.

[0034]

ELISA assay includes the specific antibody to CSG, and manufacturing a monoclonal antibody preferably, when it cannot receive easily from a commercial item probably. Furthermore, generally the reporter antibody specifically combined with CSG is manufactured. Radioactivity, fluorescence or the reagent in which detection like the reagent of an enzyme is possible, for example, a horseradish peroxidase enzyme, and the alkaline phosphatase are attached to this reporter antibody.

[0035]

On the solid base material which combines an antibody specific to CSG with this antibody, for example, a polystyrene dish, in order to perform ELISA, it incubates. By incubating with nonspecific protein still like bovine serum albumin, the free protein bonding site on a dish is covered. Next, if it incubates in this dish, CSG will combine the sample which should be analyzed with the specific antibody attached to the polystyrene dish

between them. An uncombined sample is washed out with the buffer solution. If the reporter antibody which it was turned to the CSG unique target and combined with horseradish peroxidase is put into a dish, this reporter antibody will combine with the monoclonal antibody combined with CSG. The reporter antibody which did not adhere is flushed. The reagent containing a colorimetry substrate for peroxidase activity is added to a dish. The resultant which colored by the fixed peroxidase connected with the CSG antibody is produced. The amount of coloring in a certain fixed time amount is proportional to the amount of the CSG protein which exists in a sample. Generally, a standard curve is made reference and a quantitative result is obtained.

[0036]

A solid base material is made to pass the specific antibody of CSG which is possible also for using competitive assay and was attached to a solid base material and CSG by which the indicator was carried out here, and the sample of the host origin, and the amount of the detection label attached to the solid base material is made to correlate with the amount of CSG in a sample.

[0037]

A nucleic-acid method can be used in order to detect as a marker of the cancer which had mRNA of CSG chosen. Other nucleic-acid methods like magnification (NASABA) of polymerase chain reaction (PCR), a ligase chain reaction (LCR), and the nucleic-acid array base can use it in order to detect a malignant tumor cell to various selected diagnoses and objects for a monitor of a malignant disease. For example, reverse transcriptase PCR (RT-PCR) is the powerful technique which can be used in order to detect existence of a specific mRNA ensemble in the complicated mixture of other mRNA kinds of thousands. ; to which reverse transcription of the mRNA kind is first carried out in RT-PCR to complementary DNA (cDNA) using the reverse transcriptase of an enzyme — subsequently this cDNA is amplified in a standard PCR reaction. Thus, RT-PCR can show existence of a certain single mRNA kind by magnification. Therefore, if this mRNA is very specific into the cell which produces it, existence of the cell of a particular type can be identified using RT-PCR.

[0038]

The hybridization to the clone (namely, GURIDDINGU) or oligonucleotide by which the array array was carried out on the solid base material is used, and it becomes possible to detect the gene expression concerned and to carry out the quantum of the manifestation level. In this approach, cDNA which carries out the code of the CSG gene is being fixed to the substrate. Although this substrate may be a thing suitable type, glass, a nitrocellulose, nylon, or plastics is included without limiting. Although a part of DNA [at least] which carries out the code of the CSG gene is attached to a substrate and subsequently being incubated with the analyte, this may be RNA isolated from the organization for an interest, or the complementary DNA (cDNA) copy of the RNA. That the hybridization of the DNA and the analyte which were combined with the substrate carries out radioactive labeling of the secondary molecule designed the analyte or for hybrid detection by various means, without [detection and] limiting to it although the quantum might be carried out, or carrying out fluorescent labeling are included. The quantum of gene expression level is made in the signal reinforcement of the analyte origin as compared with the reinforcement determined from the known criterion. A criterion is in vitro of a target gene. It is obtained by creating a standard curve using an imprint, the quantum of yield, and its ingredient.

[0039]

In pro TEOMIKKU approach, 2-dimensional (2D) electrophoresis is the technique well known for this technical field. Isolating each protein from a sample like a blood serum is made by usually separating protein continuously with various properties on polyacrylamide gel. First, protein is separated by size using a current. Since a current acts on all protein uniformly, smaller protein moves distantly from larger protein in a gel top. At the second dimension, a vertical current is applied to the beginning and protein is separated not based on size but based on the specific charge which each protein bears. Since two protein which has a different array is not in agreement with both size and a charge, a spot with each characteristic protein is occupied on square gel as a result of 2D separation. A chemistry article or the probe of an antibody analyzes a spot, or the relative amount of a certain specific protein in a sample and proteinic identity can be clarified by micro sequencing of consecutive protein.

[0040]

The above-mentioned trial can be carried out to the sample derived from an organization extract (homogenate or solubilized organization) which originates in a variety of patients' cell, body fluid and/or organization biopsy, and autopsy specimen. Blood, urine, saliva, other body secrete, or those induction objects are contained in body fluid useful to this invention. Blood may include a leucocyte, plasma, a blood serum, or the induction object of blood.

[0041]

In vivo Antibody activity Patient by whom having suffered the antibody to CSG from the selected cancer including the cancer of a gynecology system like lung cancer or an ovarian cancer, a breast cancer, endometrial cancer, or a uterine cancer is suspected in vivo **** — it can be used. It may be injected especially with the antibody to CSG for the object of a diagnosis and/or a therapy to a patient with the misgiving which has the selected cancer. in vivo Using an antibody for a diagnosis is well known for this technical field. For example, the activity by radioimmunosintigraphy imaging of the neoplasm to which the antibody-chelating agent which carried out the indicator by the indium 111 discovers a carcinoembryonic antigen is described (Sumerdon et al., Nucl.Med.Biol.1990, 17:247-254). Especially an antibody-chelating agent such has been used for detecting the neoplasm of a patient with the misgiving which has the colorectal cancer of recurrence nature (Griffin et al., J.Clin.Onc.1991, 9:631-640). The antibody with the paramagnetic ion as an indicator used for magnetic resonance imaging has also been described (Lauffer, R.B., Magnetic Resonance in Medicine, 1991, 22:339-342). The antibody turned to CSG can also be used in the same way. It may be injected with the labelled antibody to CSG to a patient with the misgiving which has the cancer which is a diagnosis or phase attachment ***** and was chosen in a patient's symptoms. The indicator used is chosen according to the format of the imaging used. For example, the indium 111, technetium-99m, or radioactive labeling like idoine-131 can be used for a 2-dimensional scan or a single photon emission computed tomography (SPECT). A positive electron radiolabel like a fluorine -19 can be used for positron emission tomography. A gadolinium (III) or paramagnetic ion like manganese (II) can be used for magnetic resonance imaging (MRI). It becomes possible to determine the breadth of cancer according to the normal of an indicator. It also becomes possible to judge the existence of the cancer in an organ or an organization concerned with the amount of the indicator in an organ or an in-house.

[0042]

For the patient diagnosed as the selected cancer, the profit on a therapy of injecting with the antibody to CSG may be brought about. An antibody may demonstrate the curative effect independently. In other ways, since an antibody reinforces the curative effect, it is combined with a drug, a toxin, or cytotoxic medicine like a radionuclide by it (conjugate). a monoclonal antibody remedy — for example — Garnett and Baldwin, Cancer Research 1986, and 46 : 2407-2412 It has been described by this technical field. A toxin is combined with a monoclonal antibody and it is also used for the therapy of various cancer types. Pastan et al., Cell 1986, 47 : 641-648 It is described. About the monoclonal antibody which carried out the indicator by the yttrium 90, carrying out the delivery of the maximum dosage to a neoplasm is described, restricting the toxicity to normal tissue (Goodwin and Meares, Cancer Supplement 1997, 80:2675-2680). Although not limited, other cytotoxic radionuclide containing the copper 67, idoine-131, and a rhenium -186 can be used for the indicator of an antibody to CSG.

[0043]

Each of polyclonals and monoclonal antibodies, and antibodies manufactured by the technique of molecular biology is contained in the antibody which can be used for the approach of Above in vivo. Reference is made as an antibody fragment and SELEX, and it is well known by this contractor. in vitro APUTAMA and a single-stranded oligonucleotide which are derived from the protocol of evolution can also be used.

[0044]

This invention is explained in more detail by the following examples. The following examples are offered only in order to explain this invention concretely in relation to a specific mode. Although these typical examples explain a side face with this invention, they show a restrictive thing or do not restrict the range of indicated invention.

[0045]

[Example]

Example 1

diaDexus Cancer for data mining developed by LLC, Santa Clara, and CA Leads Automatic Search Package (CLASP) is used and it is Incyte. CSG was identified by analyzing systematically the data of a LIFESEQ database more nearly available than Pharmaceuticals, Palo Alto, and CA.

[0046]

: to which CLASP carries out the following processes — the organ discovered by altitude based on the ABAN (it compared with all other organs) dance level of the response EST in a target organ — analyze the manifestation level in the organization library relevant to normal, neoplasm tissue, a disease organization and a neoplasm, or a disease about each of the organ specific gene discovered by the thing; altitude which chooses a specific gene. The candidate gene which shows Component EST was chiefly chosen from **** frequently in the neoplasm library. It becomes possible to identify the organ and cancer unique gene which are discovered by altitude by

CLASP. Subsequently, the last manual of detail assessment is carried out and CSG selection is completed.
[0047]

[A table 1]

表 1 : C S G 配列

SEQ	ID	NO :	LS クローン	ID	遺伝子	ID
1			1 6 6 5 6 5 4 2		2 3 4 6 1 7	
2			1 2 8 3 1 7 1		3 3 2 4 5 9	
3			1 6 4 9 3 7 7		4 8 1 1 5 4	
4			2 3 6 0 4 4 H 1		特定せず	
5			特定せず		2 5 5 6 8 7	
6			特定せず		2 5 1 3 1 3	
7			特定せず		1 2 0 2 9	
8			特定せず		2 5 1 8 0 4	

[0048]

The following examples were carried out using the standard technique which is well known to this contractor and serves as a conventional method, when the case where it was explained in detail was removed. The technique of the steady molecular biology in the following examples is Sambrook et al. and MOLECULAR CLONING. : A LABORATORY MANUAL, 2nd.Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, and N.Y. (1989) It can carry out as given in a standard experiment manual [like].

[0049]

Example 2: Comparison quantum of gene expression The real-time quantum PCR using a fluorescence Taqman probe is Taq. It is a quantitative detection system using 5'-3' nuclease activity of DNA polymerase. By this approach, the internal fluorescence oligonucleotide probe (Taqman) by which the indicator was carried out with the reporter coloring matter of 5' and down-stream 3' quenching coloring matter is used. Between PCR, it is Taq. A reporter is emitted by 5'-3' nuclease activity of DNA polymerase, and, subsequently it is Model. 7700 Sequence Detection The laser detector of System (PE Applied Biosystems, a FOSUTA city, CA, United States) can detect the fluorescence.

[0050]

The amplified endogenous contrast is used, the amount of the sample RNA added to a reactant is standardized, and the effectiveness of reverse transcriptase (RT) is normalized. Either cyclo FIRIN, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) or 18S ribosomal RNA (rRNA) is used as this endogenous contrast. In order to compute the relative amount between [all / that is examined] samples, the target RNA level of one sample was used as a reference value (calibrator) of a comparison result. The relative amount to the "calibrator" can be obtained with a comparison method (User Bulletin #2:ABI PRISM 7700 Sequence Detection System), using a standard curve.

[0051]

Organization distribution and level of a target gene were evaluated about each example of normal tissue and a cancer organization. All RNA was extracted from normal tissue, a cancer organization and cancer, and its equal (matched) corresponding adjoining organization. Subsequently, the first cDNA chain was prepared using reverse transcriptase, the specific primer and the Taqman probe were used for each target gene, and polymerase chain reaction was carried out. This result is ABI. PRISM 7700 Sequence It is analyzed using Detector. The following absolute numbers are the relative manifestation level of the target gene in a specific organization in comparison with a calibrator organization.

[0052]

Ovr110; clone ID16656542; gene ID 234617 (SEQ ID NO:1, 10, 11 and 12, or 13) measurement The absolute number shown in a table 2 is the relative manifestation level of Ovr110 (the fragmentation shown in SEQ ID NO:1 or SEQ ID NO:10, 12 [11 and 12], or 13) in 12 sorts of different normal tissues. All numeric values are compared with the normal stomach (calibrator). These RNA samples are the pools of the commercial item which pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0053]

[A table 2]

表 2 : プールしたサンプルにおける O v r 1 1 0 の相対発現レベル

組織	正常
結腸	0 . 0 0
子宮内膜	8 . 8 2
腎臓	7 . 1 9
肝臓	0 . 3 6
卵巣	1 . 1 9
膵臓	2 1 . 4 1
前立腺	2 . 7 9
小腸	0 . 0 3
脾臓	0 . 0 0
0 0 0 0 0 0 胃	1 . 0 0
精巣	8 . 7 2
子宮	0 . 9 3

[0054]

It is shown that the relative manifestation level of a table 2 is detected on the level which can compare Ovr110 in almost all the normal tissues that analyzed. Ovr110 of a high level The relative manifestation level of the organization which has discovered mRNA is only the pancreas, the endometrium (8.82), the testis (8.72), and the kidney (7.19) of 21.41.

[0055]

The absolute number of a table 2 analyzes and obtains the pool of the specific organ sample of various individual origins. They must have been compared with the absolute number of the table 3 originating in RNA obtained from the organization sample of a single individual.

[0056]

The absolute number shown in a table 3 is the relative manifestation level of Ovr110 in samples, such as 73 pairs of pairs. Any numeric value is compared with the normal stomach (calibrator). Pairs, such as a pair, are formed of mRNA of the cancer sample origin of a specific organization, and mRNA of the normal contiguity sample of the same organization originating in the same individual. Furthermore, the cancer sample (ovary and mammary gland origin) which are not 15 sorts of pairs etc., and the normal sample (ovary and mammary gland origin) which are not 14 sorts of pairs etc. were also examined.

[0057]

[A table 3]

表3：個別サンプルにおけるOvr110の相対発現レベル

サンプルID	組織	癌	対等の正常隣接	正常
Ovr103X	卵巣1	86.22	0.53	
Ovr1040O	卵巣2	168.31		
Ovr1157	卵巣3	528.22		
Ovr63A	卵巣4	1.71		
Ovr773O	卵巣5	464.65		
Ovr1005O	卵巣6	18.32		
Ovr1028	卵巣7	7.78		
Ovr1118	卵巣8	0.00		
Ovr130X	卵巣9	149.09		
Ovr638A	卵巣10	3.14		
OvrA1B	卵巣11	21.26		
OvrA1C	卵巣12	1.83		
OvrC360	卵巣13	0.52		
Ovr18GA	卵巣14			1.07
Ovr20GA	卵巣15			1.88
Ovr25GA	卵巣16			2.52
Ovr206I	卵巣17			2.51
Ovr32RA	卵巣18			3.01
Ovr35GA	卵巣19			5.17
Ovr40G	卵巣20			0.45
Ovr50GB	卵巣21			2.69
OvrC087	卵巣22			0.47
OvrC179	卵巣23			1.46
OvrC004	卵巣24			4.99
OvrC007	卵巣25			13.36
OvrC109	卵巣26			6.61
MamS516	乳腺1	16.39	13.74	
MamS621	乳腺2	826.70	4.60	
MamS854	乳腺3	34.60	18.30	
Mam59X	乳腺4	721.57	27.00	
MamS079	乳腺5	80.73	5.10	
MamS967	乳腺6	6746.90	72.80	
MamS127	乳腺7	7.00	20.00	
MamB011X	乳腺8	1042.00	29.00	
Mam12B	乳腺9	1342.00		
Mam82X1	乳腺10	507.00		
MamS123	乳腺11	24.85	4.24	
MamS699	乳腺12	84.74	5.54	
MamS997	乳腺13	482.71	11.84	
Mam162X	乳腺14	15.73	10.59	
MamA06X	乳腺15	1418.35	8.20	
Mam603X	乳腺16	294.00		
Mam699F	乳腺17	567.40	86.60	
Mam12X	乳腺18	425.00	31.00	
MamA04	乳腺19			2.00
Mam42DN	乳腺20	46.05	31.02	
Utr23XU	子宮1	600.49	27.95	
Utr85XU	子宮2	73.52	18.83	
Utr135XO	子宮3	178.00	274.00	
Utr141XO	子宮4	289.00	26.00	
CvxNKS54	頸部1	2.47	0.61	

[0058]

[A table 4]

CvxKS83	頸部2	1.00	2.00	
CvxNKS18	頸部3	1.00	0.00	
CvxNK23	頸部4	5.84	14.47	
CvxNK24	頸部5	20.32	33.13	
End68X	子宮内膜1	167.73	544.96	
End8963	子宮内膜2	340.14	20.89	
End8XA	子宮内膜3	1.68	224.41	
End65RA	子宮内膜4	303.00	5.00	
End8911	子宮内膜5	1038.00	74.00	
End3AX	子宮内膜6	6.59	1.69	
End4XA	子宮内膜7	0.43	15.45	
End5XA	子宮内膜8	17.81	388.02	
End10479	子宮内膜9	1251.60	31.10	
End12XA	子宮内膜10	312.80	33.80	
Kid107XD	腎臓1	2.68	29.65	
Kid109XD	腎臓2	81.01	228.33	
Kid10XD	腎臓3	0.00	15.30	
Kid6XD	腎臓4	18.32	9.06	
Kid11XD	腎臓5	1.38	20.75	
Kid5XD	腎臓6	30.27	0.19	
Liv15XA	肝臓1	0.00	0.45	
Liv42X	肝臓2	0.81	0.40	
Liv94XA	肝臓3	12.00	2.16	
LngLC71	肺1	5.45	3.31	
LngAC39	肺2	1.11	0.00	
LngBR94	肺3	4.50	0.00	
LngSQ45	肺4	15.03	0.76	
LngC20X	肺5	0.00	1.65	
LngSQ56	肺6	91.77	8.03	
ClnAS89	結腸1	0.79	7.65	
ClnC9XR	結腸2	0.03	0.00	
ClnRC67	結腸3	0.00	0.00	
ClnSG36	結腸4	0.81	0.35	
ClnTX89	結腸5	0.00	0.00	
ClnSG45	結腸6	0.00	0.06	
ClnTX01	結腸7	0.00	0.00	
Pan77X	膵臓1	0.89	2.62	
Pan71XL	膵臓2	3.99	0.12	
Pan82XP	膵臓3	59.92	28.44	
Pan92X	膵臓4	17.21	0.00	
StoAC93	胃1	7.54	6.43	
StoAC99	胃2	19.49	3.19	
StoAC44	胃3	3.62	0.37	
SmI21XA	小腸1	0.00	0.00	
SmIH89	小腸2	0.00	0.00	
Bld32XK	膀胱1	0.00	0.21	
Bld46XK	膀胱2	0.36	0.32	
BldTR17	膀胱3	0.28	0.00	
Tst39X	精巣	11.24	2.24	
Pro84XB	前立腺1	2.60	24.30	
Pro90XB	前立腺2	1.40	2.00	

0.00=陰性

[0059]

A table 2 and a table 3 are doubled with 16 sorts of different tissue forms, and express the sample of a total of 187 pieces. By analysis of samples, such as a pair, the manifestation of higher level was accepted in a mammary gland, a uterus, an endometrium, and the ovary, and the high tissue specificity to the organization of a gynecology system was shown. Only the number sample (Kid109 XD, LngSQ56, and Pan82 XP) showed Ovr110 of high manifestation level with all samples other than the analyzed above.

[0060]

Furthermore, the manifestation level of mRNA was compared in the normal adjoining organization of the cancer sample of the same individual origin, and an affiliated gene. The singularity about the phase of cancer is shown by this comparison (for example, as compared with a normal adjoining organization, mRNA of higher level is

discovered with the cancer sample). It is shown that Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the table 3 as compared with each normal adjoining organization by 15 of 16 mammary gland cancer organizations (the mammary gland samples MamS516, MamS621, and MamS854, Mam59X, MamS079 and MamS967, MamB011X, MamS123, MamS699 and MamS997, Mam162X, MamA06X, Mam699F, Mam12X, and Mam42DN). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 94% of samples, such as a pair of the examined mammary gland.

[0061]

By the uterus, Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the four pairs etc. by three in a sample (uterus sample Utr23XU, Utr85XU, and Utr141XO). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 75% of samples, such as a pair of the analyzed uterus.

[0062]

By the endometrium, Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the ten pairs etc. by six in a sample (endometrium samples End8963 and End65 RA, End8911, End3 AX, End10479, and End12 XA). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 60% of samples, such as a pair of the analyzed uterus.

[0063]

In the ovary, Ovr110 shows a superfluous manifestation by one in samples, such as one pair. About the ovary sample which is not a pair etc., the manifestation value of Ovr110 higher than the median (2.52) of ovary samples, such as a non-pair with eight normal cancer samples, is shown among 12 pieces. There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 67% of the ovary sample which is not a pair etc.

[0064]

As mentioned above, it is shown in the tissue specificity level in most of samples, such as an examined pair, and a list that the superfluous manifestation of mRNA becomes a diagnostic marker for Ovr110 (for SEQ ID NO:1, 10, 11 and 12, or 13 to be included) to detect the cancer of the cancer of a gynecology system especially a mammary gland or an udder, a uterus, the ovary, and an endometrium.

[0065]

Ovr114; clone ID1649377; gene ID 481154 (SEQ ID NO:3) measurement The figure shown in a table 4 is the relative manifestation level in comparison with the pancreas (calibrator) of Ovr114 in 12 sorts of normal tissues. These RNA samples were obtained from the commercial item, and pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0066]

[A table 5]

表4：プールしたサンプルにおけるO v r 1 1 4の相対発現レベル

組織	正常
結腸	2. 3
子宮内膜	7. 6
腎臓	0. 5
肝臓	0. 6
卵巣	5. 2
膵臓	1. 0
前立腺	2. 1
小腸	1. 3
脾臓	2. 4
胃	1. 5
精巣	1 5. 8
子宮	8. 8

[0067]

The relative manifestation level of a table 4 shows that the mRNA manifestation of Ovr114 is detected in all the pools of the normal tissue which analyzed.

The organization which shows in a table 4 is the sample pooled from various individuals. The organization which shows in a table 5 got from the each object, and was not pooled. Therefore, the numeric value about the manifestation level of mRNA shown in a table 4 must have been compared a numeric value and directly it is

shown in a table 5.

[0068]

The figure shown in a table 5 is the relative manifestation level of Ovr114 in comparison with the pancreas (calibrator) in organization samples, such as a sample, 27 non-pairs, etc., such as 46 pairs of pairs. The cancer sample and the normal adjoining organization sample of the same organization of the specific organization originating in the same individual are contained in pairs, such as each set. The sample of the different normal individual origin was analyzed from the cancer (for example, ovary) which cannot obtain a normal contiguity sample from the same individual.

[0069]

[A table 6]

表5：個別サンプルにおけるOvr114の相対発現レベル

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等 正常間接
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血清腺癌、G3	17.04		3.93
卵巣2	OvrG021SPI/SN2	乳頭状血清腺癌	1.62		4.34
卵巣3	OvrG010SP/SN	乳頭状血清腺癌	0.50		1.12
卵巣4	OvrA081F/A082D	粘素性癌腫、悪性の可能性低い		0.84	0.96
卵巣5	OvrA084/A086	粘素性癌腫、G-B、境界域		5.24	6.00
卵巣6	Ovr14604A1C	血粘腺癌、悪性の可能性低い		8.11	
卵巣7	Ovr14638A1C	毛包癌、悪性の可能性低い			
卵巣8	Ovr10400	乳頭状血清腺癌、G2	13.27		
卵巣9	Ovr11570	乳頭状血清腺癌	106.08		
卵巣10	Ovr10050	乳頭状血清子宮内膜癌	77.04		
卵巣11	Ovr10280	卵巣癌	14.78		
卵巣12	Ovr14603A1D	癌	22.23		
卵巣13	Ovr9410C360	子宮内膜癌	4.74		
卵巣14	Ovr1305X	乳頭状血清腺癌	96.49		
卵巣15	Ovr7730	乳頭状血清腺癌	8.40		
卵巣16	Ovr9882	乳頭状血清腺癌	6.40		
卵巣17	Ovr9702C018GA	正常癌			12.06
卵巣18	Ovr2061	正常、左萎縮、小囊泡			10.11
卵巣19	Ovr9702C020GA	正常-多重卵巣癌			12.70
卵巣20	Ovr9702C025GA	正常-出血性CL癌			22.09
卵巣21	Ovr9701C050GB	正常-多重卵巣癌			9.01
卵巣22	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性癌			1.86
卵巣23	Ovr9702C032RA	正常			7.81
卵巣24	Ovr9701C109RA	正常			1.50
卵巣25	Ovr9411C057R	良性大子宮内膜癌			5.22
卵巣26	Ovr9701C179a	正常			3.09
卵巣27	Ovr14610	血清腺癌、悪性でない			3.53
卵巣28	Ovr9701C035GA	正常			6.32
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性癌			1.97
卵巣31	Ovr9411C109	正常			9.49
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-癌細胞毛包			3.85
子宮内膜1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内膜癌/NAT	1.30		0.70
子宮内膜2	End9709C056A/55A	子宮内膜癌/NAT	1.83		11.90
子宮内膜3	End9704C281A/2A	子宮内膜癌/NAT	13.32		7.76

[0070]

[A table 7]

子宮内膜4	End9705A125A/6A	子宮内膜腺癌/NAT	3.62	3.34
乳腺1	Mam00042D01/N01		3.13	0.76
乳腺2	MamS99-522A/B		4.45	0.45
乳腺3	Mam1620F/1621F		0.74	1.91
乳腺4	Mam4003259a/g		3.48	2.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージ1子宮内腺癌/NAT	46.96	11.96
子宮2	Utr233U96/234U96	腺癌/NAT	20.02	5.90
子宮3	Utr1359O/1358O	腺癌/NAT	10.23	7.74
子宮4	Utr1417O/1418O	悪性腫瘍/NAT	7.52	4.92
頸部1	CvxVNM00083/83	角化性扁平細胞癌	5.47	14.31
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	4.99	3.99
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	10.14	14.22
膀胱1	Bld665T/664T		1.43	4.03
膀胱2	Bld327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	1.15	0.99
腎臓1	Kid4003710C/F		0.03	0.35
腎臓2	Kid1242D/1243D		1.61	0.14
肺1	Lng750C/751C	転移性肉腫/NAT	2.44	5.73
肺2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	1.11	5.19
肺3	Lng9502C109R/10R		1.99	0.80
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.67	1.07
肝臓2	LivVNM00175/175	癌/NAT	15.46	2.85
皮膚1	Skn2S9821248A/B	統病性悪性メラノーマ	2.83	0.70
皮膚2	Skn4005287A1/B2		0.91	4.02
小腸1	Sm19802H008/009		0.87	0.82
胃1	Sto4004864A4/B4	腺癌/NAT	0.81	1.22
胃2	StoS9822539A/B	腺癌/NAT	1.22	1.39
胃3	StoS99728A/C	悪性胃腸基質腫瘍	0.47	0.35
前立腺1	Pro1012B/1013B	腺癌/NAT	2.39	2.61
前立腺2	Pro1094B/1095B		0.10	0.38
膵臓1	Pan776p/777p	腫瘍/NAT	2.39	0.52
膵臓2	Pan824p/825p	囊胞性腺腫	1.66	1.22
精巣1	Tst239X/240X	腫瘍/NAT	1.24	1.72
結腸1	Cin9706c068ra/69ra	腺癌/NAT	0.38	0.65
結腸2	Cin4004732A7/B6	腺癌/NAT	0.44	1.26
結腸3	Cin4004695A9/B8		1.94	1.53
結腸4	Cin9612B006/005	上行性結腸、盲腸、腺癌	3.38	1.10
結腸5	Cin9704C024R/25R	腺癌/NAT	1.66	2.77

[0071]

A table 4 and a table 5 are doubled with 17 sorts of human tissue molds, and express the sample of a total of 129 pieces. It is only the sample of an ovarian cancer that the oncogenesis of a high level is seen in 117 samples showing 16 sorts of different organizations of a table 5. The median of a manifestation of Ovr114 is 14.03 (range: 0.5-106.08) in an ovarian cancer, and is 4.34 (range: 0-22.09) in the normal ovary. ** [a paraphrase / increase / as compared with it of a normal ovary sample / the median of the manifestation level of Ovr114 in a cancer sample / 3.5 times] The manifestation which five (42%) of 12 ovarian cancers increased as compared with the normal ovary was shown (95% of singularity). The median of the manifestation of Ovr114 in the cancer of other gynecology systems is 4.99, and showed the manifestation level which two of 15 samples may compare with it of an ovarian cancer. The median of the manifestation level of Ovr114 in the remaining cancer samples is 1.24, and is less than [of the numeric value shown with an ovarian cancer sample] 1/11. There is no individual which showed the manifestation level which is equal to an ovarian cancer sample (except for liver 2;LivVNM 00175/175).

[0072]

It is shown that that the manifestation is increasing 3.5 times with 42% of each ovarian cancer sample and that

there is no manifestation which can be compared from the cancer of other non-woman systems become the diagnostic marker with which Ovr114 detects an ovarian cancer cell. It is thought that Ovr114 marker is useful also to detection of other woman cancers, and is acquired to it.

[0073]

Ovr115; clone ID1283171; gene ID 332459 (SEQ ID NO:2 or 14) measurement The figure shown in a table 6 is the relative manifestation level of Ovr115 in comparison with each calibrator. A figure is the relative manifestation level in 12 sorts of normal tissues in comparison with a testis (calibrator). These RNA samples were obtained from the commercial item, and pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0074]

[A table 8]

表 6 : プールしたサンプルにおける O v r 1 1 5 の相対発現レベル

組織	正常
結腸	8 5 8 . 1 0
子宮内膜	1 2 . 3 4
腎臓	3 . 7 6
肝臓	0 . 0 0
卵巣	0 . 4 3
脾臓	0 . 0 0
前立腺	8 . 9 1
小腸	6 2 . 2 5
脾臓	0 . 0 0
胃	3 7 . 5 3
精巣	1 . 0 0
子宮	4 7 . 6 7

[0075]

The relative manifestation level of a table 6 shows that the mRNA manifestation of Ovr115 is detected in 12 sorts of all normal tissues that analyzed.

The organization which shows in a table 6 is the sample pooled from various individuals. The organization which shows in a table 7 got from the each object, and was not pooled. Therefore, the numeric value about the manifestation level of mRNA shown in a table 6 must have been compared a numeric value and directly it is shown in a table 7.

[0076]

The figure shown in a table 7 is the relative manifestation level of Ovr115 in comparison with a testis (calibrator) in organization samples, such as a sample, 27 non-pairs, etc., such as 46 pairs of pairs. The cancer sample and the normal adjoining organization sample of the same organization of the specific organization originating in the same individual are contained in pairs, such as each set. The sample of the different normal individual origin was analyzed from the cancer (for example, ovary) which cannot obtain a normal contiguity sample from the same individual.

[0077]

[A table 9]

表 7 : 個別サンプルにおけるOvr115の相対発現レベル

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等正 常陽性
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血腫腺癌, G3	193.34		0.24
卵巣3	OvrG021SP1/SN2	乳頭状血腫腺癌	0.38		0.31
卵巣4	OvrG010SP/SN	乳頭状血腫腺癌	231.25		0.45
卵巣2	OvrA084/A086	粘素性腫瘍, G-B, 境界域		143.34	16.65
卵巣5	OvrA081F/A082D	粘素性腫瘍, 悪性の可能性低い		314.13	0
卵巣19	Ovr14604A1C	血清癌胚抗原, 低悪性度		299.87	
卵巣26	Ovr14638A1C	毛包腫瘍, 悪性の可能性低い		1278.32	
卵巣6	Ovr10400	乳頭状血腫腺癌, G2	144.25		
卵巣22	Ovr9410C360	子宮内膜状腺癌	0.29		
卵巣23	Ovr1305X	乳頭状血腫腺癌	157.41		
卵巣27	Ovr7730	乳頭状血腫腺癌	340.04		
卵巣28	Ovr988Z	乳頭状血腫腺癌	464.75		
卵巣7	Ovr11570	乳頭状血腫腺癌	432.07		
卵巣8	Ovr10050	乳頭状血腫子宮内膜癌	74.23		
卵巣9	Ovr10280	卵巣癌	1408.79		
卵巣10	Ovr14603A1D	腺癌	0.00		
卵巣11	Ovr9702C018GA	正常嚢胞			0.16
卵巣12	Ovr2061	正常, 左嚢胞, 小嚢胞			0.00
卵巣13	Ovr9702C020GA	正常-多重卵巣嚢胞			0.00
卵巣14	Ovr9702C025GA	正常-出血性CL嚢胞			0.00
卵巣15	Ovr9701C050GB	正常-多重卵巣嚢胞			0.91
卵巣16	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			0.00
卵巣17	Ovr9702C032RA	正常			0.28
卵巣18	Ovr9701C109RA	正常			0.00
卵巣20	Ovr9411C057R	良性大子宮内膜嚢胞			38.87
卵巣21	Ovr9701C179a	正常			0.08
卵巣24	Ovr14610	血清癌胚抗原, 悪性でない			0.00
卵巣25	Ovr9701C035GA	正常			0.00
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0.00
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			0.00
卵巣31	Ovr9411C109	正常			0.00
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-嚢胞性毛包			0.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージI子宮内膜癌/NAT	39.95		13.60
子宮2	Utr233U96/234U96	腺癌/NAT	140.37		22.67
子宮3	Utr13590/13580	腺癌/NAT	16.45		32.50

[0078]

[A table 10]

子宮4	Utr14170/14180	悪性腫瘍/NAT	288.52	5.29
子宮内膜1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内膜癌/ NAT	2.61	6.24
子宮内膜2	End9709C056A/55A	子宮内膜癌/NAT	2.10	49.40
子宮内膜3	End9704C281A/2A	子宮内膜癌/NAT	480.77	19.22
子宮内膜4	End9705A125A/6A	子宮内膜癌/NAT	322.07	31.08
卵1	Lng750C/751C	転移骨質性肉腫/NAT	38.81	7.36
卵2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	690.12	14.71
卵3	Lng9502C109R/10R		1756.90	2.86
皮膚1	Skn259821248A/B	結核性悪性メラノーマ	10.56	0.00
皮膚2	Skn4005287A1/B2		331.30	47.23
前立腺1	Pro1012B/1013B	腺癌/NAT	14.64	4.39
前立腺2	Pro1094B/1095B		0.09	2.54
膀胱1	Blc665T/664T		404.56	90.20
膀胱2	Blc327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	77.35	177.37
腎臓1	Kid4003710C/F		0.17	12.72
腎臓2	Kid1242D/1243D		0.00	13.74
乳腺1	Mam1620F/1621F		0.27	0.12
乳腺2	Mam4003259A/g		5.71	0.00
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.14	0.69
肝臓2	LivVNM00175/175	癌/NAT	0.00	0.00
小腸1	Sm19802H008/009		128.44	151.38
胃1	Sto4004864A4/B4	腺癌/NAT	303.01	116.72
胃2	Sto59822539A/B	腺癌/NAT	24.12	17.76
胃3	Sto599728A/C	悪性胃腸基質腫瘍	0.00	9.10
膵臓1	Pan776p/777p	腫瘍/NAT	0.00	0.43
膵臓2	Pan824p/825p	囊胞性腺腫	0.00	3.17
精巣1	Tst239X/240X	腫瘍/NAT	24.05	1.37
精巣2	Cin9706c068ra/69ra	腺癌/NAT	605.60	169.77
膵臓2	Cin4004732A7/B6	腺癌/NAT	367.20	281.32
膵臓3	Cin4004695A9/A8		316.15	295.77
膵臓4	Cin9612B006/005	上行性結腸、盲腸、腺癌	820.89	543.52
膵臓5	Cin9704C024R/25R	腺癌/NAT	161.18	150.07
頸部1	CvxVNM00083/83	角化性扁平細胞癌	738.17	1195.88
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	1473.04	1229.80
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	2877.48	1275.02

[0079]

A table 6 and a table 7 are doubled with 17 sorts of human tissue molds, and express the sample of a total of 129 pieces. The comparison of the level of the mRNA manifestation in the ovarian cancer sample of the same individual origin and a normal adjoining organization, or the normal adjoining organization of other individual origins is shown in a table 7. Ovr115 was discovered on higher level nine (75%) of 12 cancer organizations as compared with the record level shown in a total of 21 normal or a normal contiguity ovary sample. The manifestation of Ovr115 was going up by all (100%) four of four ovarian cysts which have malignancy in a boundary region. The median of a manifestation [in / to the median of the manifestation in the normal ovary being 0 / an ovarian cancer (malignancy also contains the thing on a boundary)] was 212.30. As compared with the normal adjoining organization sample of these selves, also according to lung cancer, the manifestation level of Ovr115 rose by three pieces (75%) according to three pieces (100%) and a uterine cancer, and was rising by endometrial cancer two [of three pieces] (50%) of the four pieces of the four pieces.

[0080]

It is shown that the manifestation level of Ovr115 is relatively high in the sample of the cancer as which an ovarian cancer and others were chosen becomes the diagnostic marker with which Ovr115 detects an ovarian cancer, lung cancer, a uterine cancer, and endometrial cancer.

[0081]

g2597613-gi|2507612|gb|U75329.1|HSU75329 which the homolog of Ovr115 is also identified by the well-known database mRNA of a Homo sapiens serine protease, perfect CDS. This homolog is SEQ with this description. ID It is shown as NO:9. SEQ ID It is thought that NO:9 or the protein (SEQ ID NO:15) by which a code is carried out by that cause is also useful as a diagnostic marker for detecting an ovarian cancer, lung cancer, a uterine cancer, and endometrial cancer in a Homo sapiens patient, and it obtains.

[Layout Table]

SEQUENCE LISTING

<110> Salceda, Susana
Sun, Yongming
Recipon, Herve
Cafferkey, Robert
DIADEXUS LLC

<120> A NOVEL METHOD OF DIAGNOSING, MONITORING, STAGING,
IMAGING AND TREATING VARIOUS CANCERS

<130> DEX-0043

<140>

<141>

<150> 60/098,880

<151> 1998-09-02

<160> 15

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 2587

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
ggaaggcagc gggcagctcc actcagccag taccagata cgctgggaac ctteccagc 60
catggcttcc ctggggcaga tcctcttctg gagcataatt agcatcatca ttattctggc 120
tggagcaatt gcactcatca ttggctttgg tatttcaggg agacactcca tcacagtcac 180
tactgtcgcc tcagctggga acattgggga ggatggaatc ctgagctgca cttttgaacc 240
tgacatcaaa ctttctgata tcgtgataca atggctgaag gaaggtgttt taggcttggg 300
ccatgagttc aaagaaggca aagatgagct gtcggagcag gatgaaatgt tcagaggccg 360
gacagcagtg tttgctgata aagtgatagt tggcaatgcc tctttgcggc tgaaaaacgt 420
gcaactcaca gatgctggca cctacaaatg ttatatcatc acttctaaag gcaaggggaa 480
tgctaacctt gagtataaaa ctggagcctt cagcatgccg gaagtgaatg tggactataa 540
tgccagctca gagaccttgc ggtgtgaggc tccccgatgg ttccccagc ccacagtggg 600
ctgggcatcc caagttgacc agggagccaa cttctcggaa gtctccaata ccagctttga 660
gctgaactct gagaatgtga ccatgaaggt tgtgtctgtg ctctacaatg ttacgatcaa 720
caacacatac tcctgtatga ttgaaaatga cattgccaaa gcaacagggg atatcaaagt 780
gacagaatcg gagatcaaaa ggcggagtc cctacagctg ctaaaactcaa aggttctct 840
gtgtgtctct tctttctttg ccatcagctg ggcacttctg cctctcagcc cttacctgat 900
gctaaaaata tgtgccttgg ccacaaaaaa gcatgcaaa gtcattgttac aacagggatc 960
tacagaacta ttaccaccac agatatgacc tagttttata tttctgggag gaaatgaatt 1020
catatctaga agtctggagt gagcaacaa gagcaagaaa caaaaagaag ccaaagcag 1080
aaggctccaa tatgaacaag ataatctat cttcaaagac atattagaag ttgggaaat 1140
```



```

aattcatgtg aactagacaa gtgtgttaag agtgataagt aaaatgcacg tggagacaag 1200
tgcattcccca gatctcaggg acctccccct gcctgtcacc tggggagtga gaggacagga 1260
tagtgcattg tctttgtctc tgaattttta gttatatgtg ctgtaatgtt gctctgagga 1320
agccccctgga aagctctatcc caacatatcc acatcttata ttccacaaat taagctgtag 1380
tatgtaccctt aagacgctgc taattgactg ccacttcgca actcaggggc ggctgcattt 1440
tagtaatggg tcaaatgatt cactttttat gatgcttcca aaggtgcctt ggcttctctt 1500
cccaactgac aaatgocaaa gttgagaaaa atgatacata ttttagcata aacagagcag 1560
tcgggcagac cgattttata aataaactga gcaccttctt tttaaacaaa caaatgcggg 1620
tttattttctc agatgatgtt catccgtgaa tggtcagggg aaggaccttt caccttgact 1680
atatggcatt atgtcatcac aagctctgag gcttctcctt tccatcctgc gtggacagct 1740
aagacctcag ttttcaatag catctagagc agtgggactc agctggggtg atttcgcccc 1800
ccatctccgg gggaatgtct gaagacaatt ttggttacct caatgaggga gtggaggagg 1860
atacagtgtc actaccaact agtggataaa ggcagggat gctgctcaac ctctaccat 1920
gtacaggacg tctccccatt acaactaccc aatccgaagt gtcaactgtg tcaggactaa 1980
gaaaccctgg ttttgagtga aaaagggcct ggaaagaggg gagccaacaa atctgtctgc 2040
ttctcacatt agtcattggc aaataagcat tctgtctctt tggctgtctc ctacgacag 2100
agagccagaa ctctatcggg .caccaggata acatctctca gtgaacagag ttgacaaggc 2160
ctatgggaaa tgcttgatgg gattatcttc agcttggtga gcttctaagt ttctttccct 2220
tcattctacc ctgcaagcca agttctgtaa gagaaatgcc tgagttctag ctcagggttt 2280
cttactctga attlagatct ccagaccctt cctggccaca attcaaatta aggcaacaaa 2340
catatacctt ccatgaagca cacacagact ttgaaagca aggacaatga ctgcttgaat 2400
tgaggccttg aggaatgaag ctttgaagga aaagaatact ttgtttccag cccctctccc 2460
acactcttca tgtgttaacc actgccttcc tggaccttgg agccacggtg actgtattac 2520
atgttggttat agaaaactga ttttagagtt ctgacgttcc aagagaatga ttaaatatac 2580
atttctt
2587

```

<210> 2

<211> 2070

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

cacagagaga ggcagcagct tgctcagcgg acaaggatgc tgggcgtgag ggaccaaggc 60
ctgccctgca ctcgggcctc ctccagccag tgctgaccag ggacttctga cctgctggcc 120
agccaggacc tgtgtgggga ggccctcctg ctgccctggg gtgacaatct cagctccagg 180
ctacagggag accgggagga tcacagagcc agcatgttac aggatcctga cagtgtatca 240
cctctgaaca gcctcgatgt caaaccctg cgcaaaccct gtatcccat ggagaccttc 300
agaaaggtgg ggatcccat catcatagca ctactgagcc tggcgagtat catcattgtg 360
gttgctctca tcaagggtat tctggataaa tactacttcc tctgcgggca gcctctccac 420
ttcatcccga ggaagcagct gtgtgacgga gagctggact gtcccttggg ggaggacgag 480
gagcactgtg tcaagagctt cccgaaggg cctgcagtgg cagtccgct ctccaaggac 540
cgatccacac tgcaggtgct ggactcggcc acagggaact ggttctctgc ctgtttcgac 600
aacttcacag aagctctcgc tgagacagcc tgtaggcaga tgggctacag cagcaaaccc 660
actttcagag ctgtggagat tggcccagac caggatctgg atgttggtga aatcacagaa 720
aacagccagg agcttcgcat gcggaactca agtgggccc gtctctcagg ctccctggtc 780
tccctgcact gtcttgctg tgggaagagc ctgaagaccc ccggtgtggt ggtgggggag 840
gaggcctctg tggattcttg gccttggcag gtcagcatcc agtacgaaa acagcacgtc 900
tgtggaggga gcatcctgga ccccactgg gtcctcacgg gcagccact gcttcaggaa 960

```

```

acataccgat gtgttcaact ggaagggtgcg ggcaggctca gacaaactgg gcagcttccc 1020
atccctggct gtggccaaga tcatcatcat tgaattceac cccatgtacc ccaaagacaa 1080
tgacatcgcc ctcatgaagc tgcagttccc actcactttc tcaggcacag tcaggcccat 1140
ctgtctgccc ttctttgatg aggagctcac tccagccacc ccactctgga tcattggatg 1200
gggctttacg aagcagaatg gagggaaagt gtctgacata ctgctgcagg cgtcagttca 1260
ggtcattgac agcacacggg gcaatgcaga cgatgcgtac cagggggaag tcaccgagaa 1320
gatgatgtgt gcaggcatcc cggaaagggg tgtggacacc tggcagggtg acagtgggtg 1380
gcccctgatg taccaatctg accagtggca tgtggtggc atcgttagct ggggctatgg 1440
ctgcgggggc ccgagcacc caggagtata caccaaggtc tcagcctatc tcaactggat 1500
ctacaatgtc tggaaaggctg agctgtaatg ctgctgcccc ttgtagtgct tgggagccgc 1560
ttccttctcg cctgcccac ctggggatcc cccaaagtca gacacagagc aagagtcccc 1620
ttgggtacac ccctctgccc acagcctcag catttcttgg agcagcaaag ggcctcaatt 1680
cctataagag accctcgag cccagaggcg cccagaggaa gtcagcagcc ctagctcggc 1740
cacacttggg gctcccagca tcccaggag agacacagcc cactgaacaa ggtctcaggg 1800
gtattgctaa gccaaagaag aactttccca cactactgaa tggaaagcagg ctgtcttgta 1860
aaagcccaga tctctgtggg ctggagaggz gaaggaaagg gtctgcgcca gccctgtcgg 1920
tcttcaccca tccccaaagg tactagagca agaaaccagt tgtaataaa aatgcactgc 1980
cctactgttg gtagtactac cgttacctac tgttgcatg ttattacagc tatggccact 2040
attattaaag agctgtgtaa catctctggc 2070

```

<210> 3

<211> 1709

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

agcagactca caccagaact acattccctg gccccctgcc tgtgtgcttc tggccaggcc 60
ttgggttgga agtctgaccc gagaaaagga tctgcagaaa atcagactat gggatcactt 120
tggttggtgca ttgggaatga cattctttcc caccocaggga aaacctttgg gactttcaga 180
gacattgtgg ctagccaacc acatggtcag cctcaaagtt gagaggctca gtaaccctcc 240
tatccctaga gaattccaaa gtgtggatgt aatttaacta gaaagccatt ggtgactatc 300
tgtgatcttc tggaaagtatg ctatgttggt tatactctgc atccaaagcc agagggaacc 360
acaatgacta gtaaaacggg ggtctcaatg cccacttagc ctctgcctct gaatttgacc 420
atagtggcgt tcagctgata gagcgggaag aagaaatag ctttttttat gaaaaataa 480
atatccaaga gaagatgaaa ctaaatggag aaattgaaat acatctactg gaagaaaaga 540
tccaattcct gaaaatgaag attgctgaga agcaaagaca aatttggtg acccagaaat 600
tactgccagc caagaggtcc ctggatgccg acctagctgt gctccaaatt cagttttcac 660
agtgtacaga cagaattaaa gacctggaga aacagttcgt aaagcctgat ggtgagaata 720
gagctcgctt ccttccaggg aaagatctga ccgaaaaaga aatgatccaa aaattagaca 780
agctggaact acaactggcc aagaaggag agaaagctgt ggagaaggat ttcactctatg 840
agcaggctct caggctcaca gacaggctct gcagcaaaac tcagggtgctc aagcaggaca 900
cactgctctt agccaagaag atgaatggct atcaaagaag gatcaaaaat gcaactgaga 960
aaatgatggc tcttggtgct gagctgtcca tgaacaagc cctaaccatt gaactccaaa 1020
aggaaagtca ggagaaagaa gacttcatct tcaactgcaa ttccaggata gaaaagggtc 1080
tgccactcaa taaggaaatt gagaaagaat ggttgaaagt ccttcgagat gaagaaatgc 1140
acgccttgcc catcgctgaa aagtctcagg agttcttgga agcagataat cgccagctgc 1200
ccaatgggtg ttacacaact gcagagcagc gtccgaatgc ctacatccca gaagcagatg 1260
ccactcttcc tttgccaaa ccttatggtg ctttggtctc ttttaaacc agtgaacctg 1320

```

```

gagccaatat gaggcacata aggaaacctg ttataaagcc agttgaaatc tgaatatgtg 1380
aacaaatcca ggcctctcaa ggaaaagact tcaaccaggc ttccttgtag ccacaggtga 1440
aaaatgtgag cataataactt ctaataattat tgataagtaa ggtaaccaca attagtcagc 1500
aacagagtac aacagggttt ctatttacct accaactact atacctttca tgacgttgaa 1560
tgggacatag aactgtccta catttatgtc aaagtatata ttgaaatgc ttatatattc 1620
tttttctctc tttatatatga gtacattcca gaaatttgta gtaggcaagg tgctataaaa 1680
atgcactaaa aataaatctg ttctcaatg 1709

```

```

<210> 4
<211> 257
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 4
ttaatgggta agtatttttt atatgcttta gctatagcta aagaaaactg atacttaaca 60
aagttgaata gtattattca ctgggtgctcc taaaatattg tttttcagtg taaaatatgc 120
atatcttcta tatttaatat gaaagtcttg aaatgtatca gacagaaggg gatttcagtt 180
tgcaaataat gagcaatgta gcaattttta cacatttcat aaatatatat ttgttcattg 240
gtggagagca ccatttg 257

```

```

<210> 5
<211> 359
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 5
gcctgagagc acttagcggt catgagtgtc cccaccatgg cctggatgat gcttctcctc 60
ggactccttg cttatggatc aggtcaggga gtggattctc agactgtggt gacccaagag 120
ccatcggttat cagtgtcccc tggaggggaca gtcacactca cttgtggctt ggctcttgac 180
tcagtctcta ctaatttctt cccacacttg taccagcaga cccagggcca ggctccacgc 240
acgtctcatc acagcacaag cactcgctct tctgggggtcc ctgacggtt ctctggctcc 300
atccttggga acaaagctgc cctcaccatt acggggggccc aggcagatga tgaatctga 359

```

```

<210> 6
<211> 1372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> unsure
<222> (6)

```

```

<220>
<221> unsure
<222> (9)

```

```

<400> 6
ccttanagnc ttggttgcca aacagaatgc ccatatccgt cttacttggt aggaagcttg 60

```

```

ccttgggggc cctctgctgc ccctcctgaa gctaacaggg gcgagtgttc ggtgggttac 120
aaattgcctc catgcagact atgaaactgt tcagcctgct atagttagat ctctggcact 180
ggcccaggag gtcttgccaga ttctgcagatc aaggagaacc caggagtttc aaagaagcgg 240
ctagttaaagg tctctgagat ccttgacta gctacatcct cagggttaga ggaagatggc 300
ttccagaagc atgcccgtgc tctattgct gagctgcctg gcaaaaacag gactcctggg 360
tgatatcatc atgagaccca gctgtgctcc tgggatggtt ttaccacaag tccaattgct 420
atggttactt caggaagctg aggaactggt ctgatgccga gctcgagtgt cagtcttacg 480
gaaacggagc ccacctggca tctatcctga gtttaaagga agccagcacc atagcagagt 540
acataagtgg ctatcagaga agccagccga tatggattgg cctgcacgac ccacagaaga 600
ggcagcagtg gcagtggatt gatggggcca tgtatctgta cagatcctgg tctggcaagt 660
ccatgggtgg gaacaagcac tgtctgaga tgagctccaa taacaacttt ttaacttggg 720
gcagcaacga atgcaacaag cgccaacact tcctgtgcaa gtaccgacca tagagcaaga 780
atcaagattc tcttaactcc tgcacagccc cgtcctcttc ctttctgcta gcctggctaa 840
atctgtcat tatttcagag gggaaacctc gcaactaag agtgataagg gccctactac 900
actggctttt ttaggcttag agacagaaac tttagcattg gccagtagt ggcttctagc 960
tctaaatggt tgcccgcga tccctttcca cagtatcctt ctccctcct cccctgtctc 1020
tggctgtctc gacagctcta gaagagtga tctccagcct atgaaacagc tgggtctttg 1080
gccataagaa gtaagattt gaagacagaa ggaagaaact caggagtaag cttctagccc 1140
ccttcagctt ctacaccctt ctgccctctc tccattgcct gcacccacc ccagccactc 1200
aactcctgct tgtttttcct ttggccatgg gaaggtttac cagtagaatc cttgctaggt 1260
tgatgtgggc catacattcc ttttaataaac cattgtgtac ataagagggt gctgtgttcc 1320
agttcagtaa atggtgaatg tggaaaagtg aaataagacc aagaaataca aa 1372

```

<210> 7

<211> 291

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (277)

<400> 7

```

agaatggtag tagtaagaag aagaaaaata gaggatctga atgtattttg aaggtagagt 60
ccactggact tagagatgga ttgaatgtgg aagattaagg aaaggagaa atgaaagata 120
gtcttaggtt tcatcttcag atgactgggt gaacagcagt gttctttgct aagatgggga 180
agactaggga aaagagccag ttctgtattg agcatattat atttaagaca atcccatctg 240
gggtccaaaga caatgttgat tttttttctt agatacntgc cctttagacc t 291

```

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (410)

<220>
<221> unsure
<222> (728)..(756)

<220>
<221> unsure
<222> (957)

<400> 5
attctagaac atatgtataa gctaaaaaca gtattttact cagatcagta gttatcgtgt 60
ctatcagcta taaaaaaaat caactgccag ccaagaactt taaaacttta agctgtgtat 120
tatagaaccg ttttgtgtag catttggaata ttgtccattt tgtaagtcac tgtgaatgtt 180
cttaattatc agcttgaaag tattttttgt ttaaaagttg acattgaaga acctaaagtg 240
atgatgggat ttggggccag tagtgaaagt atgtttcttc taaaatattt ccctaaacag 300
tggtatacat ggttatttta ttatgagatt tgtatatgtt ctgtgtttct ctgtgaacaa 360
tgtttcagtc tctctgtcac catatgtaag gggaagtcca caaatatagn actacattgc 420
acaaaactaa aattgttaat tacaagaaaa tataggtgct taccttttga aggtttatta 480
atacatatgg ttgtcacaa acgtatatat gataaatggt gtacatatat agatgtttat 540
ggtgtataaa tttttctata cccaattaga attatcttcc tgattcttta ttcaataaca 600
tgctaattcc tcttctatgt tctatagtga cagaatgcta acttttctta taccctggca 660
gaggacagag gagtctggtc taggatggg aactgaattt ttgaacgaaa aggaaagaga 720
aaggatgnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntaat gtttcttagt cattttgatt 780
ggccatttga acagctcaca agtttaacgt tatttccagt gaagtaggat ggctgacctt 840
gcaatacatg tttcttcaaa agggtaaaaca tgcttttagt acctaaagct aaattttgta 900
catttgacat caggggtgtt ataagtactg cacttaatac aaagctattt ctcaatngtg 960
ttatttttga gacaaatttt tcttcaccat taacttcttg ttggtagctt ttgttttgt 1020
aaaaattgag agatggcaat gcttatctca accagattat ccatctgcag aattaaggta 1080
tgcaactggt aaataaaaaga caaatgctcc agtttgtctt tctcaacctt tgagttctta 1140
acctttgagt taaaacctag tctaaatagt gggaatgtct tggtttacag taagggtttc 1200
ttgggaagga tcttggtttt gtgatctatt tgtgaattaa ggagttagatg ttaaccatta 1260
ttttatagat aagtg 1275

<210> 9
<211> 2479
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
gtcatattga acattccaga tacctatcat tactcgatgc tgttgataac agcaagatgg 60
ctttgaactc aggggtcacca ccagctattg gacctacta tgaaaaccat ggataccaac 120
cggaaaaccc ctatcccgcga cagcccactg tggccccac tgtctacgag gtgcacccg 180
ctcagtaacta cccgtccccc gtgccccagt acgccccgag ggtcctgacg caggcttcca 240
accccgctcg ctgcacgcag ccaaatccc catccgggac agtgtgcacc tcaaagacta 300
agaaagcact gtgcatcacc ttgaccctgg ggaccttctt cgtgggagct gcgctggccg 360
ctggcctact ctggaagtgc atgggcagca agtgcctcaa ctctgggata gagtgcgact 420
cctcaggtac ctgcatcaac ccctctaact ggtgtgatgg cgtgtcacac tgccccggcg 480
gggaggacga gaatcgggtg gtctgcctct acggacccaa ctctatcctt cagatgtact 540
catctcagag gaagtcctgg caccctgtgt gccaaagcga ctggaacgag aactacgggc 600

```

ggggggcctg cagggacatg ggctataaga ataattttta ctctagccaa ggaatagtgg 660
atgacagcgg atccaccagc tttatgaaac tgaacacaag tgccggcaat gtcgatatct 720
ataaaaaact gtaccacagt gatgcctgtt cttcaaaagc agtggtttct ttacgctgtt 780
tagcctgcgg ggtcaacttg aactcaagcc gccagagcag gatcctgggc ggtgagagcg 840
cgctcccggg ggcttgcccc tggcaggtca gcctgcacgt ccagaacgtc cacgtgtgcg 900
gaggtcccat catcaccccc gagtggatcg tgacagccgc ccaactgcgtg gaaaaacctc 960
ttaacaatcc atggcatttg acggcatttg cggggatttt gagacaatct ttcatgttct 1020
atggagccgg ataccaagta caaaaagtga tttctcatcc aaattatgac tccaagacca 1080
agaacaatga cattgcctg atgaagctgc agaagcctct gactttcaac gacctagtga 1140
aaccagtggt tctgcccaac ccaggcatga tgctgcagcc agaacagctc tgctggattt 1200
ccgggtgggg ggccaccgag gagaaaggga agacctcaga agtgctgaac gctgccaaag 1260
tgcttctcat tgagacacag agatgcaaca gcagatatgt ctatgacaac ctgatcacac 1320
cagccatgat ctgtgccggc ttctgcagg ggaacgtcga ttcttgccag ggtgacagtg 1380
gagggcctct ggtcacttcg aacaacaata tctggtggct gataggggat acaagctggg 1440
gttctggctg tgccaaaagt tacagaccag gagtgtacgg gaatgtgatg gtattcacgg 1500
actggattta tcgacaaatg aaggcaaacg gctaattccac atggtcttcg tccttgacgt 1560
cgttttacaa gaaaacaatg gggctgggtt tgcttcccc tgcatgattt actcttagag 1620
atgattcaga ggtcacttca tttttattaa acagtgaact tgtctggctt tggcactctc 1680
tgccatactg tgccaggctgc agtggctccc ctgccagcc tgctctccct aacctcttgt 1740
ccgcaagggg tgatggccgg ctggttgttg gcaactggcg tcaattgtgg aaggaagagg 1800
gttgagggtc gccccattg agatcttctt gctgagctct ttccaggggc caattttgga 1860
tgagcatgga gctgtcactt ctacgtgctt ggatgacttg agatgaaaaa ggagagacat 1920
ggaaaggagg acagccagggt ggcaacctgca ggggctgccc tctggggcca cttggtagt 1980
tcccagcctt acttcacaag gggattttgc tgatgggttc ttagagcctt agcagccctg 2040
gatggtggcc agaaataaag ggaccagccc ttcattgggtg gtgacgtggt agtcacttgt 2100
aaggggaaca gaaacatttt tgttcttatg gggtgagaat atagacagtg cccttgggtg 2160
gaggggaagca attgaaaagg aacttgccct gagcactcct ggtgcaggtc tccacctgca 2220
cattgggtgg ggtccttggg agggagactc agccttctc ctcatcctcc ctgacctgc 2280
tcctagcacc ctggagagtg aatgccctt ggtccctggc agggcgccaa gtttggcacc 2340
atgtcggcct cttcaggcct gatagtcatt ggaaattgag gtccatgggg gaaatcaagg 2400
atgctcagtt taaggtaac tgtttccatg ttatgtttct acacattgat ggtggtgacc 2460
ctgagttcaa agccatctt

```

<210> 10

<211> 576

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata attcatgtga actagacaag tgtgttaaga 60
gtgataagta aaatgcacgt ggagacaagt gcatccccag atctcaggga cctccccctg 120
cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat agtgcatggt ctttgtctct gaatttttag 180
ttatatgtgc tgtaatgttg ctctgaggaa gccctggaa agtctatccc aacatateca 240
catcttatat tccacaaatt aagctgtagt atgtacccta agacgctgct aattgactgc 300
cacttcgcaa ctccaggggct gctgcatttt agtaatgggt caaatgattc actttttatg 360
atgcttccaa aggtgccttg gcttctcttc ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa 420
tgatcataat tttagcataa acagagcagt cggcgacacc gattttataa ataaactgag 480
caccttcttt ttaaacaaa acatgcgggt ttatttctca gatgatgttc atccgtgaat 540

```

gggccaggga aggcctttc accttgacta tatggc 576

<210> 11

<211> 390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

caagctctga ggcttctcct ttccatcctg cgtggacagc taagacctca gttttcaata 60
gcatctagag cagtgggact cagctggggt gatttcgccc cccatctccg ggggaatgtc 120
tgaagacaat ttctgttacc tcaatgaggg agtggaggag gatacagtgc tactaccaac 180
tagtgataa aggccaggga tgctgtcaa cctcctacca tgtacaggga cgtctcccca 240
ttacaactac ccaatccgaa gtgtcaactg tgtcaggact aagaaacctt ggttttgagt 300
agaaaagggc ctggaaaagag gggagccaac aaatctgtct gcttctcac attagtcatt 360
ggcaataaag cattctgtct ctttggtctg tgcctcagca cagagagcca gaactctatc 420
gggcaccagg ataacatctc tcagtgaaca gagttagaca ggcctatggg aaatgcctga 480
tgggattatc ttcagcttgt tgagcttcta agtttcttcc ccttcattct accctgcaag 540
ccaagtcttg taagagaaat gcctgagttc tagctcaggt tttcttactc tgaatttaga 600
tctccagacc cttcctggcc acaattcaaa ttaaggcaac aaacatatac cttccatgaa 660
gcacacacag acttttgaaa gcaaggacaa tgactgcttg aattgaggcc ttgaggaatg 720
aagctttgaa ggaaaagaat actttgtttc cagccccctt cccacactct tcatgtgtta 780
accactgcct tcctggacct tggagccacg gtgactgtat tacatgttgt tatagaaaac 840
tgatttttaga gttctgatcg ttcaagagaa tgattaaata tacatttctc 890

<210> 12

<211> 406

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (30)

<220>

<221> unsure

<222> (248)

<220>

<221> unsure

<222> (383)

<400> 12

gtgaatgtgg actataatgc cagctcagan accttgcggt gtgaggctcc ccgatgggtc 60
cccagccca cagtgggtctg ggcattccaa gttgaccagg gagccaactt ctcggaagtc 120
tccaatacca gctttgagct gaactctgag aatgtgacca tgaaggttgt gtctgtgtc 180
tacaatgtta cgatcaacaa cacatactcc tgtatgattg aaaatgacat tgccaaagca 240
acaggggnta tcaaagtgc agaatcggag atcaaaaaggc ggagtcacct acagctgcta 300
aactcaaagg cttctctgtg tgtctcttct ttctttgcc tcaagctggc acttctgct 360

ctcagccctt acctgatgct aanataatgt gccttggcca caaaaa 406

<210> 13

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

```

ggaaggcagc ggcagctcca ctcagccagt acccagatac gctgggaacc ttccccagcc 60
atggtttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120
ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcaggga gacactccat cacagtcact 180
actgtgcctt cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240
gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aagggtgttt aggcttggtc 300
catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggccgg 360
acagcagtggt ttgctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 420
caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tatatcatca ct 462

```

<210> 14

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

```

gcagcttgct cagcggacaa ggatgctggg cgtgaggagc caaggcctgc cctgcactcg 60
ggcctcctcc agccagtgtt gaccagggac ttctgacctg ctggccagcc aggacctgtg 120
tggggaggcc ctccctgctgc cttgggggtga caatctcagc tccaggctac agggagaccg 180
ggaggatcac agagccagca tggatcctga cagtgatcea cctctgaaca gcctcgtcaa 240
ggtgattctg gataaatact acttcctctg cg 272

```

<210> 15

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

```

Met Ala Leu Asn Ser Gly Ser Pro Pro Ala Ile Gly Pro Tyr Tyr Glu
  1             5             10             15

```

```

Asn His Gly Tyr Gln Pro Glu Asn Pro Tyr Pro Ala Gln Pro Thr Val
      20             25             30

```

```

Val Pro Thr Val Tyr Glu Val His Pro Ala Gln Tyr Tyr Pro Ser Pro
    35             40             45

```

```

Val Pro Gln Tyr Ala Pro Arg Val Leu Thr Gln Ala Ser Asn Pro Val
    50             55             60

```

```

Val Cys Thr Gln Pro Lys Ser Pro Ser Gly Thr Val Cys Thr Ser Lys

```


65	70	75	80
Thr Lys Lys Ala Leu Cys Ile Thr Leu Thr Leu Gly Thr Phe Leu Val	85	90	95
Gly Ala Ala Leu Ala Ala Gly Leu Leu Trp Lys Phe Met Gly Ser Lys	100	105	110
Cys Ser Asn Ser Gly Ile Glu Cys Asp Ser Ser Gly Thr Cys Ile Asn	115	120	125
Pro Ser Asn Trp Cys Asp Gly Val Ser His Cys Pro Gly Gly Glu Asp	130	135	140
Glu Asn Arg Cys Val Arg Leu Tyr Gly Pro Asn Phe Ile Leu Gln Met	145	150	155
Tyr Ser Ser Gln Arg Lys Ser Trp His Pro Val Cys Gln Asp Asp Trp	165	170	175
Asn Glu Asn Tyr Gly Arg Ala Ala Cys Arg Asp Met Gly Tyr Lys Asn	180	185	190
Asn Phe Tyr Ser Ser Gln Gly Ile Val Asp Asp Ser Gly Ser Thr Ser	195	200	205
Phe Met Lys Leu Asn Thr Ser Ala Gly Asn Val Asp Ile Tyr Lys Lys	210	215	220
Leu Tyr His Ser Asp Ala Cys Ser Ser Lys Ala Val Val Ser Leu Arg	225	230	235
Cys Leu Ala Cys Gly Val Asn Leu Asn Ser Ser Arg Gln Ser Arg Ile	245	250	255
Val Gly Gly Glu Ser Ala Leu Pro Gly Ala Trp Pro Trp Gln Val Ser	260	265	270
Leu His Val Gln Asn Val His Val Cys Gly Gly Ser Ile Ile Thr Pro	275	280	285
Glu Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Lys Pro Leu Asn Asn	290	295	300
Pro Trp His Trp Thr Ala Phe Ala Gly Ile Leu Arg Gln Ser Phe Met	305	310	315
Phe Tyr Gly Ala Gly Tyr Gln Val Gln Lys Val Ile Ser His Pro Asn			

325	330	335
Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Asn Asn Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Gln		
340	345	350
Lys Pro Leu Thr Phe Asn Asp Leu Val Lys Pro Val Cys Leu Pro Asn		
355	360	365
Pro Gly Met Met Leu Gln Pro Glu Gln Leu Cys Trp Ile Ser Gly Trp		
370	375	380
Gly Ala Thr Glu Glu Lys Gly Lys Thr Ser Glu Val Leu Asn Ala Ala		
385	390	395
Lys Val Leu Leu Ile Glu Thr Gln Arg Cys Asn Ser Arg Tyr Val Tyr		
405	410	415
Asp Asn Leu Ile Thr Pro Ala Met Ile Cys Ala Gly Phe Leu Gln Gly		
420	425	430
Asn Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Thr Ser		
435	440	445
Asn Asn Asn Ile Trp Trp Leu Ile Gly Asp Thr Ser Trp Gly Ser Gly		
450	455	460
Cys Ala Lys Ala Tyr Arg Pro Gly Val Tyr Gly Asn Val Met Val Phe		
465	470	475
Thr Asp Trp Ile Tyr Arg Gln Met Lys Ala Asn Gly		
485	490	

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

EXAMPLE

[Example]

Example 1

diaDexus Cancer for data mining developed by LLC, Santa Clara, and CA Leads Automatic Search Package (CLASP) is used and it is Incyte. CSG was identified by analyzing systematically the data of a LIFESEQ database more nearly available than Pharmaceuticals, Palo Alto, and CA.

[0046]

: to which CLASP carries out the following processes -- the organ discovered by altitude based on the ABAN (it compared with all other organs) dance level of the response EST in a target organ -- analyze the manifestation level in the organization library relevant to normal, neoplasm tissue, a disease organization and a neoplasm, or a disease about each of the organ specific gene discovered by the thing; altitude which chooses a specific gene. The candidate gene which shows Component EST was chiefly chosen from *** frequently in the neoplasm library. It becomes possible to identify the organ and cancer unique gene which are discovered by altitude by CLASP. Subsequently, the last manual of detail assessment is carried out and CSG selection is completed.

[0047]

[A table 1]

表 1 : C S G 配列

SEQ	ID	NO :	LS	クローン	ID	遺伝子	ID
1			1 6 6 5 6 5 4 2			2 3 4 6 1 7	
2			1 2 8 3 1 7 1			3 3 2 4 5 9	
3			1 6 4 9 3 7 7			4 8 1 1 5 4	
4			2 3 6 0 4 4 H 1			特定せず	
5			特定せず			2 5 5 6 8 7	
6			特定せず			2 5 1 3 1 3	
7			特定せず			1 2 0 2 9	
8			特定せず			2 5 1 8 0 4	

[0048]

The following examples were carried out using the standard technique which is well known to this contractor and serves as a conventional method, when the case where it was explained in detail was removed. The technique of the steady molecular biology in the following examples is Sambrook et al. and MOLECULAR CLONING. : A LABORATORY MANUAL, 2nd.Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, and N.Y. (1989) It can carry out as given in a standard experiment manual [like].

[0049]

Example 2: Comparison quantum of gene expression The real-time quantum PCR using a fluorescence Taqman probe is Taq. It is a quantitative detection system using 5'-3' nuclease activity of DNA polymerase. By this approach, the internal fluorescence oligonucleotide probe (Taqman) by which the indicator was carried out with the reporter coloring matter of 5' and down-stream 3' quenching coloring matter is used. Between PCR, it is Taq. A reporter is emitted by 5'-3' nuclease activity of DNA polymerase, and, subsequently it is Model. 7700

Sequence Detection The laser detector of System (PE Applied Biosystems, a FOSUTA city, CA, United States) can detect the fluorescence.

[0050]

The amplified endogenous contrast is used, the amount of the sample RNA added to a reactant is standardized, and the effectiveness of reverse transcriptase (RT) is normalized. Either cyclo FIRIN, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) or 18S ribosomal RNA (rRNA) is used as this endogenous contrast. In order to compute the relative amount between [all / that is examined] samples, the target RNA level of one sample was used as a reference value (calibrator) of a comparison result. The relative amount to the "calibrator" can be obtained with a comparison method (User Bulletin #2:ABI PRISM 7700 Sequence Detection System), using a standard curve.

[0051]

Organization distribution and level of a target gene were evaluated about each example of normal tissue and a cancer organization. All RNA was extracted from normal tissue, a cancer organization and cancer, and its equal (matched) corresponding adjoining organization. Subsequently, the first cDNA chain was prepared using reverse transcriptase, the specific primer and the Taqman probe were used for each target gene, and polymerase chain reaction was carried out. This result is ABI. PRISM 7700 Sequence It is analyzed using Detector. The following absolute numbers are the relative manifestation level of the target gene in a specific organization in comparison with a calibrator organization.

[0052]

Ovr110; clone ID16656542; gene ID 234617 (SEQ ID NO:1, 10, 11 and 12, or 13) measurement The absolute number shown in a table 2 is the relative manifestation level of Ovr110 (the fragmentation shown in SEQ ID NO:1 or SEQ ID NO:10, 12 [11 and 12], or 13) in 12 sorts of different normal tissues. All numeric values are compared with the normal stomach (calibrator). These RNA samples are the pools of the commercial item which pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0053]

[A table 2]

表 2 : プールしたサンプルにおける O v r 1 1 0 の相対発現レベル

組織	正常
結腸	0 . 0 0
子宮内膜	8 . 8 2
腎臓	7 . 1 9
肝臓	0 . 3 6
卵巣	1 . 1 9
膵臓	2 1 . 4 1
前立腺	2 . 7 9
小腸	0 . 0 3
脾臓	0 . 0 0
0 0 0 0 0 0 胃	1 . 0 0
精巣	8 . 7 2
子宮	0 . 9 3

[0054]

It is shown that the relative manifestation level of a table 2 is detected on the level which can compare Ovr110 in almost all the normal tissues that analyzed. Ovr110 of a high level The relative manifestation level of the organization which has discovered mRNA is only the pancreas, the endometrium (8.82), the testis (8.72), and the kidney (7.19) of 21.41.

[0055]

The absolute number of a table 2 analyzes and obtains the pool of the specific organ sample of various individual origins. They must have been compared with the absolute number of the table 3 originating in RNA obtained from the organization sample of a single individual.

[0056]

The absolute number shown in a table 3 is the relative manifestation level of Ovr110 in samples, such as 73 pairs

of pairs. Any numeric value is compared with the normal stomach (calibrator). Pairs, such as a pair, are formed of mRNA of the cancer sample origin of a specific organization, and mRNA of the normal contiguity sample of the same organization originating in the same individual. Furthermore, the cancer sample (ovary and mammary gland origin) which are not 15 sorts of pairs etc., and the normal sample (ovary and mammary gland origin) which are not 14 sorts of pairs etc. were also examined.

[0057]

[A table 3]

表3：個別サンプルにおけるOvr110の相対発現レベル

サンプルID	組織	癌	対等の正常隣接	正常
Ovr103X	卵巣1	86.22	0.53	
Ovr1040O	卵巣2	168.31		
Ovr1157	卵巣3	528.22		
Ovr63A	卵巣4	1.71		
Ovr773O	卵巣5	464.65		
Ovr1005O	卵巣6	18.32		
Ovr1028	卵巣7	7.78		
Ovr1118	卵巣8	0.00		
Ovr130X	卵巣9	149.09		
Ovr638A	卵巣10	3.14		
OvrA1B	卵巣11	21.26		
OvrA1C	卵巣12	1.83		
OvrC360	卵巣13	0.52		
Ovr18GA	卵巣14			1.07
Ovr20GA	卵巣15			1.88
Ovr25GA	卵巣16			2.52
Ovr206I	卵巣17			2.51
Ovr32RA	卵巣18			3.01
Ovr35GA	卵巣19			5.17
Ovr40G	卵巣20			0.45
Ovr50GB	卵巣21			2.69
OvrC087	卵巣22			0.47
OvrC179	卵巣23			1.46
OvrC004	卵巣24			4.99
OvrC007	卵巣25			13.36
OvrC109	卵巣26			6.61
MamS516	乳腺1	16.39	13.74	
MamS621	乳腺2	826.70	4.60	
MamS854	乳腺3	34.60	18.30	
Mam59X	乳腺4	721.57	27.00	
MamS079	乳腺5	80.73	5.10	
MamS967	乳腺6	6746.90	72.80	
MamS127	乳腺7	7.00	20.00	
MamB011X	乳腺8	1042.00	29.00	
Mam12B	乳腺9	1342.00		
Mam82XI	乳腺10	507.00		
MamS123	乳腺11	24.85	4.24	
MamS699	乳腺12	84.74	5.54	
MamS997	乳腺13	482.71	11.84	
Mam162X	乳腺14	15.73	10.59	
MamA06X	乳腺15	1418.35	8.20	
Mam603X	乳腺16	294.00		
Mam699F	乳腺17	567.40	86.60	
Mam12X	乳腺18	425.00	31.00	
MamA04	乳腺19			2.00
Mam42DN	乳腺20	46.05	31.02	
Utr23XU	子宮1	600.49	27.95	
Utr85XU	子宮2	73.52	18.83	
Utr135XO	子宮3	178.00	274.00	
Utr141XO	子宮4	289.00	26.00	
CvxNKS54	頸部1	2.47	0.61	

[0058]

[A table 4]

CvxKS83	頸部2	1.00	2.00	
CvxNKS18	頸部3	1.00	0.00	
CvxNK23	頸部4	5.84	14.47	
CvxNK24	頸部5	20.32	33.13	
End68X	子宮内膜1	167.73	544.96	
End8963	子宮内膜2	340.14	20.89	
End8XA	子宮内膜3	1.68	224.41	
End65RA	子宮内膜4	303.00	5.00	
End8911	子宮内膜5	1038.00	74.00	
End3AX	子宮内膜6	6.59	1.69	
End4XA	子宮内膜7	0.43	15.45	
End5XA	子宮内膜8	17.81	388.02	
End10479	子宮内膜9	1251.60	31.10	
End12XA	子宮内膜10	312.80	33.80	
Kid107XD	腎臓1	2.68	29.65	
Kid109XD	腎臓2	81.01	228.33	
Kid10XD	腎臓3	0.00	15.30	
Kid6XD	腎臓4	18.32	9.06	
Kid11XD	腎臓5	1.38	20.75	
Kid5XD	腎臓6	30.27	0.19	
Liv15XA	肝臓1	0.00	0.45	
Liv42X	肝臓2	0.81	0.40	
Liv94XA	肝臓3	12.00	2.16	
LngLC71	肺1	5.45	3.31	
LngAC39	肺2	1.11	0.00	
LngBR94	肺3	4.50	0.00	
LngSQ45	肺4	15.03	0.76	
LngC20X	肺5	0.00	1.65	
LngSQ56	肺6	91.77	8.03	
ClnAS89	結腸1	0.79	7.65	
ClnC9XR	結腸2	0.03	0.00	
ClnRC67	結腸3	0.00	0.00	
ClnSG36	結腸4	0.81	0.35	
ClnTX89	結腸5	0.00	0.00	
ClnSG45	結腸6	0.00	0.06	
ClnTX01	結腸7	0.00	0.00	
Pan77X	膵臓1	0.89	2.62	
Pan71XL	膵臓2	3.99	0.12	
Pan82XP	膵臓3	59.92	28.44	
Pan92X	膵臓4	17.21	0.00	
StoAC93	胃1	7.54	6.43	
StoAC99	胃2	19.49	3.19	
StoAC44	胃3	3.62	0.37	
Sml21XA	小腸1	0.00	0.00	
SmlH89	小腸2	0.00	0.00	
Bld32XK	膀胱1	0.00	0.21	
Bld46XK	膀胱2	0.36	0.32	
BldTR17	膀胱3	0.28	0.00	
Tst39X	精巣	11.24	2.24	
Pro84XB	前立腺1	2.60	24.30	
Pro90XB	前立腺2	1.40	2.00	

0.00=陰性

[0059]

A table 2 and a table 3 are doubled with 16 sorts of different tissue forms, and express the sample of a total of 187 pieces. By analysis of samples, such as a pair, the manifestation of higher level was accepted in a mammary gland, a uterus, an endometrium, and the ovary, and the high tissue specificity to the organization of a gynecology system was shown. Only the number sample (Kid109 XD, LngSQ56, and Pan82 XP) showed Ovr110 of high manifestation level with all samples other than the analyzed above.

[0060]

Furthermore, the manifestation level of mRNA was compared in the normal adjoining organization of the cancer sample of the same individual origin, and an affiliated gene. The singularity about the phase of cancer is shown by this comparison (for example, as compared with a normal adjoining organization, mRNA of higher level is

discovered with the cancer sample). It is shown that Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the table 3 as compared with each normal adjoining organization by 15 of 16 mammary gland cancer organizations (the mammary gland samples MamS516, MamS621, and MamS854, Mam59X, MamS079 and MamS967, MamB011X, MamS123, MamS699 and MamS997, Mam162X, MamA06X, Mam699F, Mam12X, and Mam42DN). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 94% of samples, such as a pair of the examined mammary gland.

[0061]

By the uterus, Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the four pairs etc. by three in a sample (uterus sample Utr23XU, Utr85XU, and Utr141XO). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 75% of samples, such as a pair of the analyzed uterus.

[0062]

By the endometrium, Ovr110 is carrying out the superfluous manifestation of the ten pairs etc. by six in a sample (endometrium samples End8963 and End65 RA, End8911, End3 AX, End10479, and End12 XA). There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 60% of samples, such as a pair of the analyzed uterus.

[0063]

In the ovary, Ovr110 shows a superfluous manifestation by one in samples, such as one pair. About the ovary sample which is not a pair etc., the manifestation value of Ovr110 higher than the median (2.52) of ovary samples, such as a non-pair with eight normal cancer samples, is shown among 12 pieces. There was a superfluous manifestation in a cancer organization with 67% of the ovary sample which is not a pair etc.

[0064]

As mentioned above, it is shown in the tissue specificity level in most of samples, such as an examined pair, and a list that the superfluous manifestation of mRNA becomes a diagnostic marker for Ovr110 (for SEQ ID NO:1, 10, 11 and 12, or 13 to be included) to detect the cancer of the cancer of a gynecology system especially a mammary gland or an udder, a uterus, the ovary, and an endometrium.

[0065]

Ovr114; clone ID1649377; gene ID 481154 (SEQ ID NO:3) measurement The figure shown in a table 4 is the relative manifestation level in comparison with the pancreas (calibrator) of Ovr114 in 12 sorts of normal tissues. These RNA samples were obtained from the commercial item, and pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0066]

[A table 5]

表4：プールしたサンプルにおけるO v r 1 1 4の相対発現レベル

組織	正常
結腸	2. 3
子宮内膜	7. 6
腎臓	0. 5
肝臓	0. 6
卵巣	5. 2
脾臓	1. 0
前立腺	2. 1
小腸	1. 3
脾臓	2. 4
胃	1. 5
精巣	1 5. 8
子宮	8. 8

[0067]

The relative manifestation level of a table 4 shows that the mRNA manifestation of Ovr114 is detected in all the pools of the normal tissue which analyzed.

The organization which shows in a table 4 is the sample pooled from various individuals. The organization which shows in a table 5 got from the each object, and was not pooled. Therefore, the numeric value about the manifestation level of mRNA shown in a table 4 must have been compared a numeric value and directly it is

shown in a table 5.

[0068]

The figure shown in a table 5 is the relative manifestation level of Ovr114 in comparison with the pancreas (calibrator) in organization samples, such as a sample, 27 non-pairs, etc., such as 46 pairs of pairs. The cancer sample and the normal adjoining organization sample of the same organization of the specific organization originating in the same individual are contained in pairs, such as each set. The sample of the different normal individual origin was analyzed from the cancer (for example, ovary) which cannot obtain a normal contiguity sample from the same individual.

[0069]

[A table 6]

表5：個別サンプルにおけるOvr114の相対発現レベル

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等 正常関度
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血清腫瘍、G3	17.04		3.93
卵巣2	OvrG021SP1/SN2	乳頭状血清腫瘍	1.62		4.34
卵巣3	OvrG010SP/SN	乳頭状血清腫瘍	0.50		1.12
卵巣4	OvrA081F/A082D	粘着性腫瘍、悪性の可能性低い		0.84	0.96
卵巣5	OvrA084/A086	粘着性腫瘍、G-B、境界域		5.24	6.00
卵巣6	Ovr14604A1C	血清腫瘍腫瘍、低悪性度		5.33	
卵巣7	Ovr14638A1C	毛包嚢胞、悪性の可能性低い		8.11	
卵巣8	Ovr10400	乳頭状血清腫瘍、G2	13.27		
卵巣9	Ovr11570	乳頭状血清腫瘍	106.08		
卵巣10	Ovr10050	乳頭状血清子宮内腫瘍	77.04		
卵巣11	Ovr10280	卵巣癌	14.78		
卵巣12	Ovr14603A1D	腺癌	22.23		
卵巣13	Ovr9410C360	子宮内腫瘍腫瘍	4.74		
卵巣14	Ovr1305X	乳頭状血清腫瘍	96.49		
卵巣15	Ovr7730	乳頭状血清腫瘍	8.40		
卵巣16	Ovr988Z	乳頭状血清腫瘍	6.40		
卵巣17	Ovr9702C018GA	正常嚢胞			12.06
卵巣18	Ovr2061	正常、左嚢縮、小嚢胞			10.11
卵巣19	Ovr9702C020GA	正常-多重卵巣嚢胞			12.70
卵巣20	Ovr9702C025GA	正常-出血性C1嚢胞			22.09
卵巣21	Ovr9701C050GB	正常-多重卵巣嚢胞			9.01
卵巣22	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			1.86
卵巣23	Ovr9702C032RA	正常			7.81
卵巣24	Ovr9701C109RA	正常			1.50
卵巣25	Ovr9411C057R	良性大子宮内膜嚢胞			5.22
卵巣26	Ovr9701C179a	正常			3.09
卵巣27	Ovr14610	血清腫瘍腫瘍、悪性でない			3.53
卵巣28	Ovr9701C035GA	正常			6.32
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			1.97
卵巣31	Ovr9411C109	正常			9.49
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-嚢胞性毛包			3.85
子宮内膜1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内膜癌/NAT	1.30		0.70
子宮内膜2	End9709C056A/55A	子宮内膜癌/NAT	1.83		11.90
子宮内膜3	End9704C281A/2A	子宮内膜癌/NAT	13.32		7.76

[0070]

[A table 7]

子宮内膜4	End9705A125A/6A	子宮内膜癌/NAT	3.62	3.34
乳腺1	Mam00042D01/N01		3.13	0.76
乳腺2	MamS99-522A/B		4.45	0.45
乳腺3	Mam1620F/1621F		0.74	1.91
乳腺4	Mam4003259a/g		3.48	2.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージ1子宮内膜癌/NAT	46.96	11.96
子宮2	Utr233U96/234U96	原癌/NAT	20.02	5.90
子宮3	Utr1359O/1358O	癌腫/NAT	10.23	7.74
子宮4	Utr1417O/1418O	悪性腫瘍/NAT	7.52	4.92
頸部1	CvxVNM00083/83	角化性扁平細胞癌	5.47	14.31
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	4.99	3.99
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	10.14	14.22
膀胱1	Bld665T/664T		1.43	4.03
膀胱2	Bld327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	1.15	0.99
腎臓1	Kld4003710C/F		0.03	0.35
腎臓2	Kld1242D/1243D		1.61	0.14
肺1	Lng750C/751C	転移有原性肉腫/NAT	2.44	5.73
肺2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	1.11	5.19
肺3	Lng9502C109R/10R		1.99	0.80
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.67	1.07
肝臓2	LivVNM00175/175	癌/NAT	15.46	2.85
皮膚1	Skn2S9821248A/B	結核性悪性メラノーマ	2.83	0.70
皮膚2	Skn4005287A1/B2		0.91	4.02
小腸1	Sm19802H008/009		0.87	0.82
胃1	Sto4004864A4/B4	癌腫/NAT	0.81	1.22
胃2	StoS9822539A/B	癌腫/NAT	1.22	1.39
胃3	StoS99728A/C	悪性胃腸基質腫瘍	0.47	0.35
前立腺1	Pro1012B/1013B	癌腫/NAT	2.39	2.61
前立腺2	Pro1094B/1095B		0.10	0.38
膵臓1	Pan776p/777p	癌腫/NAT	2.39	0.52
膵臓2	Pan824p/825p	囊胞性膵癌	1.66	1.22
精巣1	Tst239X/240X	癌腫/NAT	1.24	1.72
結腸1	Cin9706c068ra/69ra	癌腫/NAT	0.38	0.65
結腸2	Cin4004732A7/B6	癌腫/NAT	0.44	1.26
結腸3	Cin4004695A9/B8		1.94	1.53
結腸4	Cin9612B006/005	上行性結腸、盲腸、直腸	3.38	1.10
結腸5	Cin9704C024R/25R	癌腫/NAT	1.66	2.77

[0071]

A table 4 and a table 5 are doubled with 17 sorts of human tissue molds, and express the sample of a total of 129 pieces. It is only the sample of an ovarian cancer that the oncogenesis of a high level is seen in 117 samples showing 16 sorts of different organizations of a table 5. The median of a manifestation of Ovr114 is 14.03 (range: 0.5-106.08) in an ovarian cancer, and is 4.34 (range: 0-22.09) in the normal ovary. ** [a paraphrase / increase / as compared with it of a normal ovary sample / the median of the manifestation level of Ovr114 in a cancer sample / 3.5 times] The manifestation which five (42%) of 12 ovarian cancers increased as compared with the normal ovary was shown (95% of singularity). The median of the manifestation of Ovr114 in the cancer of other gynecology systems is 4.99, and showed the manifestation level which two of 15 samples may compare with it of an ovarian cancer. The median of the manifestation level of Ovr114 in the remaining cancer samples is 1.24, and is less than [of the numeric value shown with an ovarian cancer sample] 1/11. There is no individual which showed the manifestation level which is equal to an ovarian cancer sample (except for liver 2;LivVNM 00175/175).

[0072]

It is shown that that the manifestation is increasing 3.5 times with 42% of each ovarian cancer sample and that

there is no manifestation which can be compared from the cancer of other non-woman systems become the diagnostic marker with which Ovr114 detects an ovarian cancer cell. It is thought that Ovr114 marker is useful also to detection of other woman cancers, and is acquired to it.

[0073]

Ovr115; clone ID1283171; gene ID 332459 (SEQ ID NO:2 or 14) measurement The figure shown in a table 6 is the relative manifestation level of Ovr115 in comparison with each calibrator. A figure is the relative manifestation level in 12 sorts of normal tissues in comparison with a testis (calibrator). These RNA samples were obtained from the commercial item, and pooled and produced the sample of the specific organization of various individual origins.

[0074]

[A table 8]

表 6 : プールしたサンプルにおける O v r 1 1 5 の相対発現レベル

組織	正常
結腸	8 5 8 . 1 0
子宮内膜	1 2 . 3 4
腎臓	3 . 7 6
肝臓	0 . 0 0
卵巣	0 . 4 3
膵臓	0 . 0 0
前立腺	8 . 9 1
小腸	6 2 . 2 5
脾臓	0 . 0 0
胃	3 7 . 5 3
精巣	1 . 0 0
子宮	4 7 . 6 7

[0075]

The relative manifestation level of a table 6 shows that the mRNA manifestation of Ovr115 is detected in 12 sorts of all normal tissues that analyzed.

The organization which shows in a table 6 is the sample pooled from various individuals. The organization which shows in a table 7 got from the each object, and was not pooled. Therefore, the numeric value about the manifestation level of mRNA shown in a table 6 must have been compared a numeric value and directly it is shown in a table 7.

[0076]

The figure shown in a table 7 is the relative manifestation level of Ovr115 in comparison with a testis (calibrator) in organization samples, such as a sample, 27 non-pairs, etc., such as 46 pairs of pairs. The cancer sample and the normal adjoining organization sample of the same organization of the specific organization originating in the same individual are contained in pairs, such as each set. The sample of the different normal individual origin was analyzed from the cancer (for example, ovary) which cannot obtain a normal contiguity sample from the same individual.

[0077]

[A table 9]

表7: 個別サンプルにおけるOvr1115の相対発現レベル

組織	サンプルID	癌のタイプ	癌	境界悪性	正常及び対等正常陽性
卵巣1	Ovr10370/10380	乳頭状血清腺癌, G3	193.34		0.24
卵巣3	OvrG021SPI/SN2	乳頭状血清腺癌	0.38		0.31
卵巣4	OvrG010SP/SN	乳頭状血清腺癌	231.25		0.45
卵巣2	OvrA084/A086	粘素性腫瘍, G-B, 境界域		143.34	16.65
卵巣5	OvrA081F/A082D	粘素性腫瘍, 悪性の可能性低い		314.13	0
卵巣19	Ovr14604A1C	血清腺癌, 低悪性度		299.87	
卵巣26	Ovr14638A1C	毛包腫瘍, 悪性の可能性低い		1278.32	
卵巣6	Ovr10400	乳頭状血清腺癌, G2	144.25		
卵巣22	Ovr9410C360	子宮内膜状腺癌	0.29		
卵巣23	Ovr1305X	乳頭状血清腺癌	157.41		
卵巣27	Ovr7730	乳頭状血清腺癌	340.04		
卵巣28	Ovr988Z	乳頭状血清腺癌	464.75		
卵巣7	Ovr11570	乳頭状血清腺癌	432.07		
卵巣8	Ovr10050	乳頭状血清子宮内腺癌	74.23		
卵巣9	Ovr10280	卵巣癌	1408.79		
卵巣10	Ovr14603A1D	腺癌	0.00		
卵巣11	Ovr9702C018GA	正常嚢胞			0.16
卵巣12	Ovr2061	正常, 左嚢胞, 小嚢胞			0.00
卵巣13	Ovr9702C020GA	正常-多重卵巣嚢胞			0.00
卵巣14	Ovr9702C025GA	正常-出血性CL嚢胞			0.00
卵巣15	Ovr9701C050GB	正常-多重卵巣嚢胞			0.91
卵巣16	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			0.00
卵巣17	Ovr9702C032RA				0.28
卵巣18	Ovr9701C109RA	正常			0.00
卵巣20	Ovr9411C057R	良性大子宮内腺嚢胞			38.87
卵巣21	Ovr9701C179a	正常			0.08
卵巣24	Ovr14610	血清腺癌嚢腫, 悪性でない			0.00
卵巣25	Ovr9701C035GA	正常			0.00
卵巣29	Ovr9702C007RA	正常			0.00
卵巣30	Ovr9701C087RA	正常-小毛包性嚢胞			0.00
卵巣31	Ovr9411C109	正常			0.00
卵巣32	Ovr9701C177a	正常-嚢胞性毛包			0.00
子宮1	Utr850U/851U	ステージ1子宮内腺癌/NAT	39.95		13.60
子宮2	Utr233U96/234U96	腺癌/NAT	140.37		22.67
子宮3	Utr13590/13580	嚢腫/NAT	16.45		32.50

[0078]

[A table 10]

子宮4	Utr14170/14180	悪性腫瘍/NAT	288.52	5.29
子宮内膜1	End14863A1A/A2A	やや分化した子宮内膜癌/ NAT	2.61	6.24
子宮内膜2	End9709C056A/55A	子宮内膜癌/NAT	2.10	49.40
子宮内膜3	End9704C281A/2A	子宮内膜癌/NAT	480.77	19.22
子宮内膜4	End9705A125A/6A	子宮内膜癌/NAT	322.07	31.08
肺1	Lng750C/751C	転移性悪性肉腫/NAT	38.81	7.36
肺2	Lng8890A/8890B	癌/NAT	690.12	14.71
肺3	Lng9502C109R/10R		1756.90	2.86
皮膚1	Skn259821248A/B	結核性悪性メラノーマ	10.56	0.00
皮膚2	Skn4005287A1/B2		331.30	47.23
前立腺1	Pro1012B/1013B	腺癌/NAT	14.64	4.39
前立腺2	Pro1094B/1095B		0.09	2.54
膀胱1	Bl665T/664T		404.56	90.20
膀胱2	Bl6327K/328K	乳頭状移行細胞癌/NAT	77.35	177.37
腎臓1	Kid4003710C/F		0.17	12.72
腎臓2	Kid1242D/1243D		0.00	13.74
乳腺1	Mam1620F/1621F		0.27	0.12
乳腺2	Mam4003259a/g		5.71	0.00
肝臓1	Liv1747/1743	肝細胞癌/NAT	0.14	0.69
肝臓2	LivVNM00175/175	癌/NAT	0.00	0.00
小腸1	Sm19802H008/009		128.44	151.38
胃1	Sto4004864A4/B4	腺癌/NAT	303.01	116.72
胃2	Sto59822539A/B	腺癌/NAT	24.12	17.76
胃3	Sto599728A/C	悪性胃腸腸胃腫瘍	0.00	9.10
膵臓1	Pan776p/777p	腫瘍/NAT	0.00	0.43
膵臓2	Pan824p/825p	囊胞性腫瘍	0.00	3.17
精巣1	Tst239X/240X	腫瘍/NAT	24.05	1.37
結腸1	Cln9706c068ra/69ra	腺癌/NAT	605.60	169.77
結腸2	Cln4004732A7/B6	腺癌/NAT	367.20	281.32
結腸3	Cln4004695A9/A8		316.15	295.77
結腸4	Cln9612B006/005	上行性結腸、盲腸、腺癌	820.89	543.52
結腸5	Cln9704C024R/25R	腺癌/NAT	161.18	150.07
頸部1	CvxVNM00083/83	角化性扁平細胞癌	738.17	1195.88
頸部2	CvxIND00023D/N	大細胞非角化癌	1473.04	1229.80
頸部3	CvxIND00024D/N	大細胞非角化癌	2877.48	1275.02

[0079]

A table 6 and a table 7 are doubled with 17 sorts of human tissue molds, and express the sample of a total of 129 pieces. The comparison of the level of the mRNA manifestation in the ovarian cancer sample of the same individual origin and a normal adjoining organization, or the normal adjoining organization of other individual origins is shown in a table 7. Ovr115 was discovered on higher level nine (75%) of 12 cancer organizations as compared with the record level shown in a total of 21 normal or a normal contiguity ovary sample. The manifestation of Ovr115 was going up by all (100%) four of four ovarian cysts which have malignancy in a boundary region. The median of a manifestation [in / to the median of the manifestation in the normal ovary being 0 / an ovarian cancer (malignancy also contains the thing on a boundary)] was 212.30. As compared with the normal adjoining organization sample of these selves, also according to lung cancer, the manifestation level of Ovr115 rose by three pieces (75%) according to three pieces (100%) and a uterine cancer, and was rising by endometrial cancer two [of three pieces] (50%) of the four pieces of the four pieces.

[0080]

It is shown that the manifestation level of Ovr115 is relatively high in the sample of the cancer as which an ovarian cancer and others were chosen becomes the diagnostic marker with which Ovr115 detects an ovarian cancer, lung cancer, a uterine cancer, and endometrial cancer.

[0081]

g2597613-gi|2507612|gb|U75329.1|HSU75329 which the homolog of Ovr115 is also identified by the well-known database mRNA of a Homo sapiens serine protease, perfect CDS. This homolog is SEQ with this description. ID It is shown as NO:9. SEQ ID It is thought that NO:9 or the protein (SEQ ID NO:15) by which a code is carried out by that cause is also useful as a diagnostic marker for detecting an ovarian cancer, lung cancer, a uterine cancer, and endometrial cancer in a Homo sapiens patient, and it obtains.

[Layout Table]

SEQUENCE LISTING

<110> Salceda, Susana
Sun, Yongming
Recipon, Herve
Cafferkey, Robert
DIADEXUS LLC

<120> A NOVEL METHOD OF DIAGNOSING, MONITORING, STAGING,
IMAGING AND TREATING VARIOUS CANCERS

<130> DEX-0043

<140>

<141>

<150> 60/098,880

<151> 1998-09-02

<160> 15

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 2587

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

ggaaggcagc gggcagctcc actcagccag tacccagata cgctgggaac cttccccagc 60
catggcttcc ctggggcaga tcctcttctg gagcataatt agcatcatca ttattctggc 120
tggagcaatt gcaactcatca ttggcttttg tatctcaggg agacactcca tcacagtcac 180
tactgtcgcc tcagctggga acattgggga ggatggaatc ctgagctgca cttttgaacc 240
tgacatcaaa ctttctgata tcgtgataca atggctgaag gaaggtgttt taggcttggg 300
ccatgagttc aaagaaggca aagatgagct gtcggagcag gatgaaatgt tcagaggccg 360
gacagcagtg ttgctgcatc aagtgatagt tggcaatgcc tctttgctgc tgaaaaacgt 420
gcaactcaca gatgctggca cctacaaatg ttatatcatc acttctaaag gcaaggggaa 480
tgctaacctt gagtataaaa ctggagcctt cagcatgccg gaagtgaatg tggactataa 540
tgccagctca gagaccttgc ggtgtgaggc tccccgatgg ttccccagc ccacagtggg 600
ctgggcatcc caagttgacc agggagccaa cttctcggaa gtctccaata ccagctttga 660
gctgaactct gagaatgtga ccatgaaggt tgtgtctgtg ctctacaatg ttacgatcaa 720
caacacatac tcctgtatga ttgaaaatga cattgccaaa gcaacagggg atatcaaagt 780
gacagaatcg gagatcaaaa ggcggagtc cctacagctg ctaaaactca aggcttctct 840
gtgtgtctct tctttctttg ccacagctg ggcacttctg cctctcagcc cttacctgat 900
gctaaaataa tgtgccttgg ccacaaaaaa gcatgcaaag tcattgttac aacagggtac 960
tacagaacta ttccaccacc agatatgacc tagttttata tttctgggag gaaatgaatt 1020
catatctaga agtctggagt gagcaacaa gagcaagaaa caaaaagaag ccaaaagcag 1080
aaggctccaa tatgaacaag ataatctat cttcaaagac atattagaag ttgggaaaat 1140

```

```

aattcatgtg aactagacaa gtgtgttaag agtgataagt aaaatgcacg tggagacaag 1200
tgcattccca gatctcaggg acctccccct gcctgtcacc tggggagtga gaggacagga 1260
tagtgcatgt tctttgtctc tgaattttta gttatatgtg ctgtaatgtt gctctgagga 1320
agccccctga aagtcctatcc caacatatacc acatctttata ttccacaaat taagctgtag 1380
tatgtaccct aagacgctgc taattgactg ccacttcgca actcaggggc ggctgcattt 1440
tagtaatggg tcaaatgatt cactttttat gatgcttcca aagggtgcctt ggcttctctt 1500
cccaactgac aaatgccaaa gttgagaaaa atgacataaa ttttagcata aacagagcag 1560
tcggcgacac cgattttata aataaactga gcaccttctt tttaacaaa caaatgcggg 1620
tttatttctc agatgatgtt catccgtgaa tgggccaggg aaggaccttt caccttgact 1680
atatggcatt atgtcatcac aagctctgag gcttctcctt tccatcctgc gtggacagct 1740
aagacctcag ttttcaatag catctagagc agtgggactc agctgggggtg atttcgcccc 1800
ccatctccgg gggaatgtct gaagacaatt ttggttacct caatgagga gtggaggagg 1860
atacagtgtc actaccaact agtgataaaa ggccagggat gctgctcaac ctccctacat 1920
gtacaggacg tctccccatt acaactaccc aatccgaagt gtcaactgtg tcaggactaa 1980
gaaaccctgg ttttgagtag aaaagggcct ggaaagaggg gagccaacca atctgtctgc 2040
ttctcacatt agtcattggc aaataagcat tctgtctctt tggctgctgc ctgagcacag 2100
agagccagaa ctctatcggg caccaggata acatctctca gtgaacagag ttgacaaggc 2160
ctatgggaaa tgcctgatgg gattatcttc agcttgttga gcttctaagt ttctttccct 2220
tcattctacc ctgcaagcca agttctgtaa gagaaatgcc tgagttctag ctcagggtttt 2280
cttactctga atttagatct ccagacctt cctggccaca attcaaatta aggcaacaaa 2340
catatacctt ccatgaagca cacacagact tttgaaagca aggacaatga ctgcttgaat 2400
tgaggccttg aggaatgaag ctttgaagga aaagaatact ttgtttccag ccccttccc 2460
acactcttca tgtgttaacc actgccttcc tggaccttg agccacggtg actgtattac 2520
atgttgttat agaaaactga ttttagagtt ctgatcgttc aagagaatga ttaaataaac 2580
atttctt 2587

```

<210> 2

<211> 2070

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

cacagagaga ggcagcagct tgctcagcgg acaaggatgc tgggcgtgag ggaccaaggc 60
ctgccctgca ctcgggcctc ctccagccag tgctgaccag ggacttctga cctgetggcc 120
agccaggacc tgtgtgggga ggccctcctg ctgccctggg gtgacaaatct cagctccagg 180
ctacagggag accgggagga tcacagagcc agcatgttac aggatcctga cagtgatcaa 240
cctctgaaca gcctcgatgt caaaccctg cgcaaacccc gtatcccat ggagaccttc 300
agaaagggtg ggatcccat catcatagca ctactgagcc tggcgagtat catcattgtg 360
gttgtctca tcaaggatg tctggataaa tactacttcc tctgcgggca gcctctccac 420
ttcatccga ggaagcagct gtgtgacgga gagctggact gtcccttggg ggaggacgag 480
gagcaactgtg tcaagagctt cccgaaggg cctgcagtgg cagtccgct ctccaaggac 540
cgatccacac tgcaggtgct ggactcgcc acagggaact ggttctctgc ctgtttcgac 600
aacttcacag aagctctcgc tgagacagcc tgtaggcaga tgggctacag cagcaaaccc 660
actttcagag ctgtggagat tggcccagac caggatctgg atgttgttga aatcacagaa 720
aacagccagg agcttcgcat gcggaactca agtgggccc tctctcagg ctccctggtc 780
tccctgcact gtcttgctg tgggaagagc ctgaagaccc ccggtgtgtt gggtggggag 840
gaggcctctg tggattcttg gccttggcag gtcagcatcc agtacgacaa acagcacgtc 900
tgtggaggga gcatcctgga ccccaactgg gtcctcacgg gcagcccact gcttcaggaa 960

```

```

acataccgat gtgttcaact ggaagggtgcg ggcaggctca gacaaactgg gcagcttccc 1020
atccctggct gtggccaaga tcatcatcat tgaattcaac cccatgtacc ccaaagacaa 1080
tgacatcgcc ctcatgaagc tgcagttccc actcactttc tcaggcacag tcaggcccat 1140
ctgtctgccc ttctttgatg aggagctcac tccagccacc ccactctgga tcattggatg 1200
gggctttacg aagcagaatg gagggagat gtctgacata ctgctgcaeg cgtcagttca 1260
ggtcattgac agcacacggg gcaatgcaga cgatgcgtac cggggggaag tcaccgagaa 1320
gatgatgtgt gcaggcatcc cggaaaggggg tgtggacacc tggcagggtg acagtgggtg 1380
gccccgtgag taccaatctg accagtggca tgtggtggg atcgtagct ggggctatgg 1440
ctgcgggggc ccgagcacc caggagtata caccaaggtc tcagcctatc tcaactggat 1500
ctacaatgtc tggaaaggctg agctgtaatg ctgctgcccc ttgtagtgct tgggagccgc 1560
ttccttctcg cctgcccac ctggggatcc cccaaagtca gacacagagc aagagtcccc 1620
ttgggtacac cctctgccc acagcctcag catttcttgg agcagcaaag ggctcaatt 1680
cctataagag accctcgag cccagaggcg cccagaggaa gtcagcagcc ctgctcggc 1740
cacacttggg gctcccagca tcccaggag agacacagcc cactgaacaa ggtctcaggg 1800
gtattgctaa gccaaagaag aactttccca cactactgaa tggaaagcagg ctgtcttgta 1860
aaagcccaga tactgtggg ctggagagga gaaggaaagg gtctgcgca gccctgtccg 1920
tcttcacca tcccacagc tactagagca agaaaccagt tgtaataaa aatgcactgc 1980
cctactgttg gtatgactac cgttacctac tgttgcatg ttattacagc tatggccact 2040
attattaaag agctgtgtaa catctctggc 2070

```

<210> 3

<211> 1709

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

agcagactca caccagaact acattccctg gccccctgcc tgtgtgcttc tggccaggcc 60
ttggttggca agtctgaccc gagaaaagga tctgcagaaa atcagactat gggatcactt 120
tgtttgtgca ttgggaatga cattctttcc caccocaggga aaacctttgg gactttcaga 180
gacattgtgg ctagccaacc acatggtcag cctcaaagtt gagaggctca gtaaccctcc 240
tatccctaga gaattccaaa gtgtggatgt aatttaacta gaaagccatt ggtgactatc 300
tgtgatcttc tggaaagtatg ctatgttgtg tatatcttgc atccaaagcc agagggaacc 360
acaatgacta gtaaaacggg ggtctcaatg cccacttagc ctctgcctct gaatttgacc 420
atagtggcgt tcagctgata gagcgggaag aagaaztatg cattttttat gaaaaataa 480
atatccaaga gaagatgaaa ctazatggag aaattgaaat acatctactg gaagaaaaga 540
tccaattcct gaaatgaag attgctgaga agcaaagaca aatttgtgtg acccagaaat 600
tactgccagc caagaggctc ctggatgccg acctagctgt gctccaaatt cagttttcac 660
agtgtacaga cagaattaaa gacctggaga aacagttcgt aaagcctgat ggtgagaata 720
gagctcgctt ccttccaggg aaagatctga ccgaaaaaga aatgatccaa aaattagaca 780
agctggaact acaactggcc aagaaggagg agaagctgct ggagaaggat ttcatctatg 840
agcaggctctc caggctcaca gacaggctct gcagcaaac tcagggtgc aagcaggaca 900
cactgctctt agccaagaag atgaatggct atcaaagaag gatcaaaaat gcaactgaga 960
aaatgatggc tcttgttgct gagctgtcca tgaacaagc cctaaccatt gaactccaaa 1020
aggaaagtcag ggagaaagaa gacttcatct tcaactgcaa ttccaggata gaaaaaggtc 1080
tgccactcaa taaggaaatt gagaaagaat ggttgaaagt ccttcgagat gaagaaatgc 1140
acgccttggc catcgctgaa aagtctcagg agttcttggg agcagataat cgccagctgc 1200
ccaatggtgt ttacacaact gcagagcagc gtccgaatgc ctacatccca gaagcagatg 1260
ccactcttcc ttgccaanaa ccttatggtg ctttggtctc ttttaaacc agtgaacctg 1320

```

```
gagccaatat gaggcacata aggaaacctg ttataaagcc agttgaaatc tgaatatgtg 1380
aacaaatcca ggcctctcaa ggaaaagact tcaaccaggc ttccttgtac ccacagggtg 1440
aaaatgtgag cataatactt ctaatattat tgataagtaa ggtaaccaca attagtcagc 1500
aacagagtac aacagggttt ctatttacct accaactact ataccttcca tgacgttgaa 1560
tgggacatag aactgtccta catattatgtc aaagtatata ttggaatcgc ttatatattc 1620
tttttctctc ttatatattga gtacattcca gaaatttgta gtaggcaagg tgctataaaa 1680
atgcactaaa aataaatctg ttctcaatg 1709
```

<210> 4
<211> 257
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
ttaatgggta agtatttttt atatgcttta gctatagcta aagaaaactg atacttaaca 60
aagttgaata gtattattca ctgggtgctcc taaaatattg tttttcagtg taaaatatgc 120
atatcttcta tatttaatat gaaagtcttg aaatgtatca gacagaaggg gatttcagtt 180
tgcaataat gagcaatgta gcaattttta cacatttcat aaatatatat ttgttcattg 240
gtggagagca ccatctg 257

<210> 5
<211> 359
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
gcctgagagc acttagcgtt catgagtgtc cccaccatgg cctggatgat gcttctcctc 60
ggactccttg cttatggatc aggtcaggga gtggattctc agactgtggt gacccaagag 120
ccatcggtat cagtgtcccc tggaggga gtcacactca cttgtggctt ggctcttgac 180
tcagtctcta ctaatttctt cccacacttg taccagcaga cccagggcca ggctccacgc 240
acgtctcatc acagcacaag cactcgctct tctgggggtc ctgacggtt ctctggctcc 300
atccttggga acaaagctgc cctcaccatt acggggggcc aggcagatga tgaatctga 359

<210> 6
<211> 1372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> unsure
<222> (6)

<220>
<221> unsure
<222> (9)

<400> 6
ccttanagnc ttggttgcca aacagaatgc ccatatccgt cttacttgtg aggaagcttg 60


```

ccttggggcgc cctctgctgc ccctcctgaa gctaacaggg gcgagtgtc ggtggtttac 120
aaattgcctc catgcagact atgaaactgt tcagcctgct atagttagat ctctggcact 180
ggcccaggag gtcttgca ga tttgcagatc aaggagaacc caggagtttc aaagaagcgc 240
ctagttaaagg tctctgagat ccttgcaacta gctacatcct cagggtaggga ggaagatggc 300
ttccagaagc atgcggtgc tctatttgc gagctgcctg gccaaaacag gactcctggg 360
tgatatcatc atgagaccca gctgtgctcc tgggatggtt ttaccacaag tccaattgct 420
atggttactt caggaagctg aggaactggt ctgatgccga gctcgagtgt cagtcttacg 480
gaaacggagc ccacctggca tctatcctga gtttaaagga agccagcacc atagcagagt 540
acataagtgg ctatcagaga agccagccga tatggattgg cctgcacgac ccacagaaga 600
ggcagcagtg gcagtggatt gatggggcca tctatctgta cagatcctgg tctggcaagt 660
ccatgggtgg gaacaagcac tgtgtgaga tgagctcca taacaacttt ttaacttga 720
gcagcaacga atgcaacaag cgccaacact tcctgtgcaa gtaccgacca tagagcaaga 780
atcaagattc tgctaactcc tgcacagccc cgtcctcttc ctttctgcta gcctggctaa 840
atctgctcat tatttcagag gggaaacctc gcaactaag agtgataagg gccctactac 900
actggctttt ttaggcttag agacagaaac tttagcattg gccagtagt ggcttctagc 960
tctaaatggt tgccccgcca tccctttcca cagtatcctt ctccctcct cccctgtctc 1020
tggtgtgtct gagcagtcta gaagagtga tctccagcct atgaaacagc tgggtctttg 1080
gccataagaa gtaaagattt gaagacagaa ggaagaaact caggagtaag cttctagccc 1140
ccttcagctt ctacacctt ctgccccttc tccattgcct gcacccacc ccagccactc 1200
aactcctgct tgtttttcct ttggccatgg gaaggtttac cagtagaatc cttgctaggt 1260
tgatgtgggc catatattcc ttttaataaac cattgtgtac ataagaggtt gctgtgttcc 1320
agttcagtaa atgggtgaatg tggaaaagtg aaataagacc aagaaataca aa 1372

```

<210> 7

<211> 291

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (277)

<400> 7

```

agaatggtag tagtaagaag aagaaaaata gaggatctga atgtattttg aaggtagagt 60
ccactggact tagagatgga ttgaatgtgg aagattaagg aaagggagaa atgaaagata 120
gtcttaggtt tcatcttcag atgactgggt gaacagcagt gttctttgct aagatgggga 180
agactaggga aaagagccag ttctgtattg agcatattat atttaagaca atcccatctg 240
ggtccaaaga caatgttgat tttttttctt agatacntgc ctttagacc t 291

```

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (410)

<220>
 <221> unsure
 <222> (728)..(756)

<220>
 <221> unsure
 <222> (957)

<400> 8
 attctagaac atatgtataa gctaaaaaca gtattttact cagatcagta gttatcgtgt 60
 ctatcagcta taaaaaaaaat caactgccag ccaagaactt taaaacttta agctgtgtat 120
 tatagaaccg ttttgtgtag cattggaata ttgtccattt tgtaagtcac tgtgaatgtt 180
 ctttaattatc agcttgaagg tattttttgta ttaaaagttg acattgaaga acctaagtgg 240
 atgatgggat ttggggccag tagtgaaagt atgtttcctc taaaatattt ccctaaacag 300
 tgggtatacat ggttatttta ttatgagatt tgtatatgtt ctgtgtttct ctgtgaacaa 360
 tgtttcagtc tctctgtcac catatgtaag gggaaagtcca caaatatagn actacattgc 420
 acaaaactaa aattgttaat tacaagaazaa tataggtgct taccttttga aggtttatta 480
 atacatatgg ttgtcacaaat acgtatatat gataaatggg gtacatatat agatgtttat 540
 ggtgtataaa tttttctata cccaattaga attatcttcc tgattcttta ttcaataaca 600
 tgctaattcc tcttctatgt tctatagtga cagaatgcta acttttctta taccctggca 660
 gaggacagag gagtctgggc taggatgggg aactgaattt ttgaacgaaa aggaaagaga 720
 aaggatgnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntaat gtttcttagt cattttgatt 780
 ggccatttga acagtctaca agtttaacgt tatttccagt gaagtaggat ggctgacctt 840
 gcaatacatg tttcttcaaa agggtaaaaca tgcttttagt acctaagct aaattttgta 900
 catttgacat caggggtggt ataagtactg cacttaatac aaagctattt ctcaatngtg 960
 ttatttttga gacaaatttt tcttcaccaa taacttcttg ttggtagctt tttgttttgt 1020
 aaaaattgag agatggcaat gcttatctca accagattat ccatctgcag aattaaggta 1080
 tgcaactggt aaataaaaga caaatgctcc agtttgtctt tctcaacctt tgagttctta 1140
 acctttgagt taaaacctag tctaaatagt gggaaatgtc ttggtttacag taagggtttc 1200
 ttgggaagga tcttggtttt gtgatctatt tgtgaattaa ggagtagatg ttaaccatta 1260
 ttttatagat aagtg 1275

<210> 9
 <211> 2479
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 gtcataattga acattccaga tacctatcat tactcgatgc tgttgataac agcaagatgg 60
 ctttgaactc agggtcacca ccagctattg gaccttacta tgaaaaccat ggataccaac 120
 cggaaaaccc ctatcccgca cagcccactg tggctccac tgctacgag gtgcacccgg 180
 ctcagtacta cccgtcccc gtgccccagt acgccccgag ggctctgacg caggcttcca 240
 accccgtcgt ctgcacgcag cccaaatccc catccgggac agtgtgcacc tcaaagacta 300
 agaaagcact gtgcacacc ttgaccctgg ggaccttctt cgtgggagct gcgctggccg 360
 ctggccctact ctggaagtgc atgggcagca agtgctccaa ctctgggata gagtgcgact 420
 cctcaggtac ctgcacaaac ccctctaact ggtgtgatgg cgtgtcacac tgccccggcg 480
 gggaggacga gaatcggtgt gtctgcctct acggaccaaa cttcatcctt cagatgtact 540
 catctcagag gaagtcctgg caccctgtgt gccaaagacga ctggaacgag aactacgggc 600

```

gggcggcctg cagggacatg ggctataaga ataattttta ctctagccaa ggaatagtgg 660
atgacagcgg atccaccagc tttatgaaac tgaacacaag tgcgggcaat gtcgatatct 720
ataaaaaact gtaccacagt gatgcctgtt cttcaaaagc agtgggttct ttacgctgtt 780
tagcctgcgg ggtcaacttg aactcaagcc gccagagcag gatcgtgggc ggtgagagcg 840
cgctcccggg ggcttgcccc tggcagggtca gcctgcacgt ccagaacgtc cacgtgtgcg 900
gaggctccat catcaccccc gagtggatcg tgacagccgc ccactgctg gaaaaacctc 960
ttaacaatcc atggcatttg acggcatttg cggggatttt gagacaatct ttcattgtct 1020
atggagccgg ataccaagta caaaaagtga tttctcatcc aaattatgac tccaagacca 1080
agaacaatga cattgcgctg atgaagctgc agaagcctct gactttcaac gacctagtga 1140
aaccagtgtg tctgccccaa ccaggcatga tgcctgcagc agaacagctc tgctggattt 1200
ccgggtgggg ggccaccgag gagaaggga agacctcaga agtgtgaac gctgccagg 1260
tgcttctcat tgagacacag agatgcaaca gcagatatgt ctatgacaac ctgatcacac 1320
cagccatgat ctgtgccggc ttcttcgagg ggaacgtcga ttcttgccag ggtgacagt 1380
gagggcctct ggtcacttcg aacaacaata tctggtggct gataggggat acaagctggg 1440
gttctggtcg tgccaaagct tacagaccag gagtgtacgg gaatgtgat gtattcacgg 1500
actggattta tcgacaaatg aaggcaaacg gctaattccac atggtcttcg tccttgacgt 1560
cgttttacaa gaaaacaatg gggctgggtt tgcttccccg tgcatgattt actcttagag 1620
atgattcaga ggtcacttca tttttattaa acagtgaact tgtctggctt tggcactctc 1680
tgccatactg tgcaggctgc agtggctccc ctgcccagcc tgctctccct aacctctgt 1740
ccgcaagggg tgatggccgg ctggtgtgg gcaactggcg tcaattgtgg aaggaagagg 1800
gttgagggtc gcccccattg agatcttccct gctgagtcct ttccaggggc caattttgga 1860
tgagcatgga gctgtcactt ctacgctgct ggatgacttg agatgaaaa ggagagacat 1920
ggaaaggagg acagccaggt ggacactgca gcggctgccc tctggggcca cttggtagt 1980
tccccagcct acttcacaag gggattttgc tgatgggttc ttagagcctt agcagccctg 2040
gatggtggcc agaaataaag ggaccagccc ttcattgggtg gtgacgtggt agtcacttgt 2100
aaggggaaca gaaacatttt tgttcttatg gggtgagaat atagacagt cccttgggtg 2160
gaggggaagca attgaaaagg aacttgccct gagcactcct ggtgcaggtc tccacctgca 2220
cattgggtgg ggctcctggg agggagactc agccttcctc ctacactcc ctgacctgc 2280
tcctagcacc ctggagagtg aatgccctt ggtccctggc agggcgccaa gtttggcacc 2340
atgtcggcct cttcaggcct gatagtcatt ggaaattgag gtccatgggg gaaatcaagg 2400
atgctcagtt taaggtaacac tgtttccatg ttatgtttct acacattgat ggtggtgacc 2460
ctgagttcaa agccattctt

```

<210> 10

<211> 576

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata attcatgtga actagacaag tgtgttaaga 60
gtgataagta aaatgcacgt ggagacaagt gcatccccag atctcaggga cctccccctg 120
cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat agtgcattgt ctttgtctct gaatttttag 180
ttatatgtgc tgtaattgtt ctctgaggaa gcccctggaa agtctatccc aacatatcca 240
catcttatat tccacaaatt aagctgtagt atgtacccta agacgtgctt aattgactgc 300
cacttcgcaa ctgaggggag gctgcatttt agtaattggg caaatgattc actttttatg 360
atgcttccaa aggtgccttg gcttctcttc ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa 420
tgatcataat tttagcataa acagagcagt cggcgacacc gattttataa ataaactgag 480
caccttcttt ttaaacaaaac aaatgcgggt ttatttctca gatgatgttc atccgtgaat 540

```

ggtccaggga aggacctttc accttgacta tatggc

576

<210> 11

<211> 890

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

```

caagctctga ggcttctcct ttccatcctg cgtggacagc taagacctca gttttcaata 60
gcacctagag cagtgggact cagctggggt gatttcgccc cccatctccg ggggaatgtc 120
tgaagacaat tttggttacc tcaatgaggg agtggaggag gatacagtgc tactaccaac 180
tagtggataa aggccaggga tgctgtcaca cctcctacca tgtacaggga cgtctcccca 240
ttacaactac ccaatccgaa gtgtcaactg tgtcaggact aagaaaccct ggttttgagt 300
agaaaagggc ctggaaaagag gggagccaac aaatctgtct gcttcctcac attagtcatt 360
ggcaaataag cattctgtct ctttggctgc tgcctcagca cagagagcca gaactctatc 420
gggcaccagg ataacatctc tcagtgaaca gatttgacaa ggcctatggg aaatgcctga 480
tgggattatc ttcagcttgt tgagcttcta agtttctttc ccttcattct accctgcaag 540
ccaagttctg taagagaaat gcctgagttc tagctcaggt tttcttactc tgaatttaga 600
tctccagacc ctctctggcc acaattcaaa ttaaggcaac aaacatatac cttccatgaa 660
gcacacacag acttttgaaa gcaaggacaa tgactgcttg aattgaggcc ttgaggaatg 720
aagctttgaa ggaaaagaat actttgtttc cagccccctt cccacactct tcatgtgtta 780
accactgcct tcctggacct tggagccacg gtgactgtat tacatgttgt tatagaaaac 840
tgatttttaga gttctgatcg ttcaagagaa tgattaaata tacatttctt 890

```

<210> 12

<211> 406

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (30)

<220>

<221> unsure

<222> (248)

<220>

<221> unsure

<222> (383)

<400> 12

```

gtgaatgtgg actataatgc cagctcagan accttgccgt gtgaggetcc ccgatgggtc 60
ccccagccca cagtgggtctg ggcataccaa gttgaccagg gagccaactt ctcggaagtc 120
tccaatacca gctttgagct gaactctgag aatgtgacca tgaaggttgt gtctgtgttc 180
tacaatgtta cgatcaacaa cacatactcc tgtatgattg aaaatgacat tgccaaagca 240
acaggggnta tcaaagtgtc agaatcggag atcaaaaggc ggagtcacct acagctgtca 300
aactcaaagg cttctctgtg tgtctcttct ttctttgcc aagctgggc acttctgcct 360

```

ctcagccctt acctgatgct aanataatgt gccttgcca caaaaa

406

<210> 13

<211> 462

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

```

ggaaggcagc ggcagctcca ctcagccagt acccagatac gctgggacc tccccagcc 60
atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120
ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcaggga gacactccat cacagtcact 180
actgtgcct cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240
gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aaggtgtttt aggcttggtc 300
catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggccgg 360
acagcagtggt ttgctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 420
caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tatatcatca ct 462

```

<210> 14

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

```

gcagcttgct cagcggacaa gcatgctggg cgtgaggag caaggcctgc cctgcactcg 60
ggcctcctcc agccagtgt gaccaggagc ttctgacctg ctggccagcc aggacctgtg 120
tggggaggcc ctctgctgc cttgggtga caatctcagc tccaggctac agggagaccg 180
ggaggtatcac agagccagca tggatcctga cagtatcaa cctctgaaca gcctcgtcaa 240
ggtgattctg gataaatact acttctctcg cg 272

```

<210> 15

<211> 492

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

```

Met Ala Leu Asn Ser Gly Ser Pro Pro Ala Ile Gly Pro Tyr Tyr Glu
  1             5             10             15

```

```

Asn His Gly Tyr Gln Pro Glu Asn Pro Tyr Pro Ala Gln Pro Thr Val
      20             25             30

```

```

Val Pro Thr Val Tyr Glu Val His Pro Ala Gln Tyr Tyr Pro Ser Pro
    35             40             45

```

```

Val Pro Gln Tyr Ala Pro Arg Val Leu Thr Gln Ala Ser Asn Pro Val
    50             55             60

```

```

Val Cys Thr Gln Pro Lys Ser Pro Ser Gly Thr Val Cys Thr Ser Lys

```

65	70	75	80
Thr Lys Lys Ala Leu Cys Ile Thr Leu Thr Leu Gly Thr Phe Leu Val			
95	90	95	
Gly Ala Ala Leu Ala Ala Gly Leu Leu Trp Lys Phe Met Gly Ser Lys			
100	105	110	
Cys Ser Asn Ser Gly Ile Glu Cys Asp Ser Ser Gly Thr Cys Ile Asn			
115	120	125	
Pro Ser Asn Trp Cys Asp Gly Val Ser His Cys Pro Gly Gly Glu Asp			
130	135	140	
Glu Asn Arg Cys Val Arg Leu Tyr Gly Pro Asn Phe Ile Leu Gln Met			
145	150	155	160
Tyr Ser Ser Gln Arg Lys Ser Trp His Pro Val Cys Gln Asp Asp Trp			
165	170	175	
Asn Glu Asn Tyr Gly Arg Ala Ala Cys Arg Asp Met Gly Tyr Lys Asn			
180	185	190	
Asn Phe Tyr Ser Ser Gln Gly Ile Val Asp Asp Ser Gly Ser Thr Ser			
195	200	205	
Phe Met Lys Leu Asn Thr Ser Ala Gly Asn Val Asp Ile Tyr Lys Lys			
210	215	220	
Leu Tyr His Ser Asp Ala Cys Ser Ser Lys Ala Val Val Ser Leu Arg			
225	230	235	240
Cys Leu Ala Cys Gly Val Asn Leu Asn Ser Ser Arg Gln Ser Arg Ile			
245	250	255	
Val Gly Gly Glu Ser Ala Leu Pro Gly Ala Trp Pro Trp Gln Val Ser			
260	265	270	
Leu His Val Gln Asn Val His Val Cys Gly Gly Ser Ile Ile Thr Pro			
275	280	285	
Glu Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Lys Pro Leu Asn Asn			
290	295	300	
Pro Trp His Trp Thr Ala Phe Ala Gly Ile Leu Arg Gln Ser Phe Met			
305	310	315	320
Phe Tyr Gly Ala Gly Tyr Gln Val Gln Lys Val Ile Ser His Pro Asn			

325 330 335
Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Asn Asn Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Gln
340 345 350
Lys Pro Leu Thr Phe Asn Asp Leu Val Lys Pro Val Cys Leu Pro Asn
355 360 365
Pro Gly Met Met Leu Gln Pro Glu Gln Leu Cys Trp Ile Ser Gly Trp
370 375 380
Gly Ala Thr Glu Glu Lys Gly Lys Thr Ser Glu Val Leu Asn Ala Ala
385 390 395 400
Lys Val Leu Leu Ile Glu Thr Gln Arg Cys Asn Ser Arg Tyr Val Tyr
405 410 415
Asp Asn Leu Ile Thr Pro Ala Met Ile Cys Ala Gly Phe Leu Gln Gly
420 425 430
Asn Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Thr Ser
435 440 445
Asn Asn Asn Ile Trp Trp Leu Ile Gly Asp Thr Ser Trp Gly Ser Gly
450 455 460
Cys Ala Lys Ala Tyr Arg Pro Gly Val Tyr Gly Asn Val Met Val Phe
465 470 475 480
Thr Asp Trp Ile Tyr Arg Gln Met Lys Ala Asn Gly
485 490

[Translation done.]